

31271

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

**SIÇANLARDA BÖBREK KAPSÜLÜ ALTINA
FETAL HİPOFİZ TRANSPLANTASYONU**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nurperi GAZIOĞLU



T.C. İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

İstanbul - 1993

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleriyle katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız

Prof.Dr.Cengiz KUDAY ve

Her konuda yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam

Prof.Dr.Ertuğrul SAYIN başta olmak üzere Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri

Prof.Dr.Ali Çetin SARIOĞLU

Doç.Dr.Nejat ÇIPLAK

Doç.Dr.Emin ÖZYURT

Y.Doç.Dr.Halil AK

Y.Doç.Dr.Sait AKÇURA

Y.Doç.Dr.Bülent CANBAZ

Y.Doç.Dr.Ziya AKAR'a,

Dostluklarını ve deneyimlerini paylaşan kliniğimizin uzmanlarından Uz.Dr.Hamiyet CAMUŞCU, Uz.Dr.Saffet TÜZGEN, Uz.Dr.Murat HANCI ile tezime yardımlarından dolayı Dr.Fatma ÖZLEN, Dr.Ali KAFADAR ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimdaki patolojik ve immünohistokimyasal incelemelerinin yapılabilmesi için gerekli izin ve desteği sağlayan Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Feriha ÖZ'e, özenli çalışmasından dolayı ~~Dr.~~Dr.Büge ÖZ'e ve Biyolog Selda URAS'a,

Tibbi Biyoloji Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Selma YILMAZER'e ve deneysel araştırmamın gerçekleştirilmesinde emeği geçen Biyolog Nevin ERENŞOY'a,

RİA incelemelerinin yapılabilmesi için gerekli izni veren Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.İrfan URGANCIOğLU'na,

Tezimin gerek proje, gerek değerlendirme aşamasında bana yol gösteren İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Hüsrev HATEMİ ile her aşamada ilgi ve desteğini gördüğüm Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Atilla ALTINEL'e

Literatür desteğinden dolayı Hacattepe Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Selçuk PALAOğLU'na

Bütün bu çalışmalar süresince her zamanki yakın ilgi ve anlayışını, desteğini esirgemeyen eşim Op.Dr.Ertuğrul GAZİOğLU ile herşeyimi borçlu olduğum çok sevgili AİLEME içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
A- GİRİŞ	1
B- GENEL BİLGİLER	3
I- Nöroendokrinoloji	3
1- Hipofiz	4
2- Hipotalamus	14
II-Hipofiz Transplantasyonu	
1- Transplantasyonla İlgili Genel Kavramlar	22
2- Rejeksiyon Fenomeni	24
3- Literatürdeki Hipofiz Transplantasyonları	26
C- DENEYSEL ÇALIŞMA	34
I- Materyel	34
II- Yöntem	34
III- Çalışma sonuçları	42
D- TARTIŞMA	63
E- ÖZET	69
F- KAYNAKLAR	70

A. GİRİŞ

Vücuttaki birçok organın çalışmasını düzenleyen hormonlar hipofiz tarafından salgılanır. Hipofiz de hipotalamusun serbestleştirici/baskılayıcı etkisi altındadır. Ayrıca ön hipofiz hormonlarının hedeflediği organlardan gelen uyarılar feed-back yoluyla hipofizden hormon salgılanmasını düzenlerler.

Hipofizin çeşitli hastalıkları endokrinolojinin yanı sıra nöroşirürjinin de ilgi alanına girer. En sık rastlanan patolojisi adenomları olup çoğunun tedavisi cerrahidir. Ancak cerrahi girişim ile her zaman selektif adenomektomi yapmak mümkün olamamakta, adenom ile birlikte fonksiyonel hipofiz dokusu da çıkarılabilmektedir. Bazen de tümör bütün hipofiz dokusunu infiltre etmiş ya da bası etkisiyle çevre hipofiz dokusunun işlevini ileri derecede bozmuş olabilir. Bir başka olasılık da post-op. radyoterapiye bağlı hipopituitarizmin gelişmiş olmasıdır. Bu noktada nöroşirürjiyenin sık karşılaştığı bir sorun ortaya çıkmaktadır; Gerek ameliyat öncesi, gerek ameliyat sonrası hastadaki hipofiz yetmezliğiyle mücadele etmek... Günümüzde bu mücadele için elimizde hormon preparatları bulunmaktadır. Eksikliği görülen hormonlar vücuda dışarıdan verilmektedir. Ancak hastaların ömür boyu ilaç kullanmak zorunda kalmalarının getirdiği zorluklar ve kullanımda zaman zaman ortaya çıkabilecek aksaklıklar gibi sorunlarla karşılaşmaktadır. Hormon salgılanmasının çok çeşitli fiziksel ve kimyasal olaydan etkilenen dinamik bir süreç olduğu gözönüne alındığında hiçbir

ilaçla destekleme tedavisinin vücudun kendi salgısını kendi gereksinimine göre dinamik olarak yapmasıyla eşdeğer olamayacağı açıktır. Bu gerçekten yola çıkılırsa hipopituitarizm sorununun en ideal çözümü hipofiz transplantasyonu olabilir. Günümüzde birçok organ (karaciğer, böbrek, kalp) ve doku (cornea, pankreas adacığı) insandan insana nakledilebilmektedir. Hipofiz nakli ise 1909 yılından beri hayvan deneylerine konu olmaktadır. Bu çalışmalardan olumlu sonuçlar elde edilmekle birlikte insanlar üzerinde klinik uygulaması henüz gerçekleştirilememiştir. Konunun hayvan modeli tam olarak oluşturulduktan ve etik yönü tartışıldıktan sonra böyle bir girişim söz konusu olabilir. Konuyla ilgili hayvan deneylerinin herbirinin bir öncekilere ekleyeceği bilgilerle bu aşamaya da gelineceği nöroşirürjinin umutlarındandır. Sıçanlarda böbrek kapsülü altına fetal hipofiz transplantasyonu yapıldıktan uygun bir süre sonra greftin immünohistokimyasal yöntemle incenip spesifik olarak o dokudan GH, PRL, ACTH salgılanıp salgılanmadığını ve sıçanın ötopik hipofizinde transplantasyona bağlı bir değişiklik olup olmadığını incelemek amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

B. GENEL BİLGİLER

I- NÖROENDOKRİNOLOJİ

Hipofiz cerrahisiyle uğraşan nöroşirürjiyenler karşılaştıkları klinik sorunları açıklayabilmek ve bunlara çözüm bulabilmek, başarılı olabilmek için nöroendokrinoloji bilgilerinden yararlanırlar.

Nöroendokrinoloji sinir sistemi ile endokrin sistem arasındaki ilişkileri inceleyen bilim dalıdır. Her iki sistem işbirliği içinde çalışarak vücudun metabolik ve homeostatik aktivitelerini düzenlerler.

Endokrin sistemin temel fonksiyonel ünitesi salgı hücresidir. Bu hücre, düzenleyici etkisini dolaşan kan yoluyla yapar. Sinir sisteminin temel fonksiyonel ünitesi ise nörondur. Etkisini uç uca bağlantılar yoluyla yapar. Endokrin sistemde hedef organlarda özel reseptörler vardır. MSS'de ise özel nörotransmitterler, reseptörler ve uç uca bağlantılar vardır.

Endokrin hücreler salgılarını dolaşıma verirler, nöronal hücreler salgılarını dolaşıma ve sinaptik bağlantılara boşaltırlar. Bunlardan salgılarını kan dolaşımına verenlerin etkileri nörohümoraldir. Sinaptik boşluğa salgılanan maddelere nörotransmitter veya nöromodülatör denir.

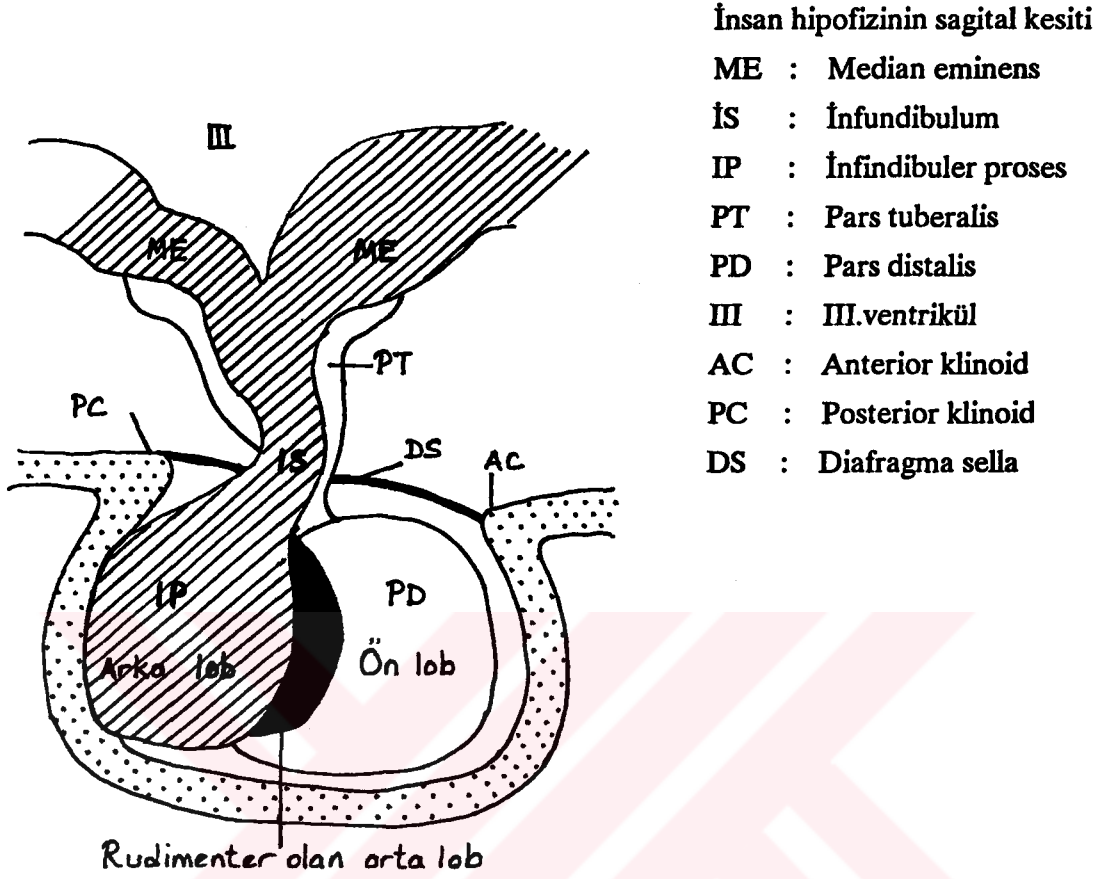
Endokrin sistem hipofiz tarafından kontrol edilir. Hipofiz de hipotalamustaki nörosekretuar hücreler aracılığıyla MSS'nin düzenleyici etkisi altındadır. Nörosekresyon sinir ucundan kana hormon salgılanması demektir. Nörosekretuar hücre nöron gibi çalışır. Hücre gövdesindeki endoplazmik retikulumda hormon sentezini yaptıktan sonra granüllerin içinde aksonlara doğru iletir ve akson ucundan çevredeki kapillerlere bu salgılarını boşaltırlar. Hipotalamusta hipofiz fonksiyonunu kontrol eden hücreler bu tip nörosekretuar hücrelerdir.

1. HİPOFİZ

Anatomisi: Hipofiz adı Grekçe "Hypo" (aşağı) ve "Phuein" (büyümek) sözcüklerinden türemiş olup "aşağı doğru büyümüş olan" anlamına gelmektedir. Hipofiz beynin bir uzantısı olarak geliştiğinden ve kafa içindeki anatomik konumundan esinlenerek kendisine bu ad verilmiştir. Hipofiz kafa tabınında sfenoid kemiğe ait sella turcica'nın içinde yerleşmiştir. Üzerinde ön ve arka klinoidler arasında gerilmiş olan dura uzantısı, diafragma sella vardır. Hipofiz sapı diafragmadaki açıklıktan geçerek hipofizi hipotalamusa bağlar. Hipofiz 1,2-1,5 cm. genişliğinde, ön-arka çapı 1 cm., kalınlığı 0,5 cm. olan ovoid, kırmızımsı-gri renkli küçük bir endokrin organdır. Erişkin erkekte 0,5-0,6 g. ağırlığındadır. Kadında ağırlığı daha fazla olup gebelikte hipertrofiye bağlı olarak daha da artar (0,5-0,9 g.). Adenohipofiz nörohipofizden daha büyük olup hipofizin toplam ağırlığının 75'ini oluşturur(46).

Hipofiz üç bölümden oluşur:

- Glandüler yapıdaki ön lob (adenohipofiz)
- Nöral yapıdaki arka lob (nörohipofiz)
- İnsanlarda rudimanter olan orta lob



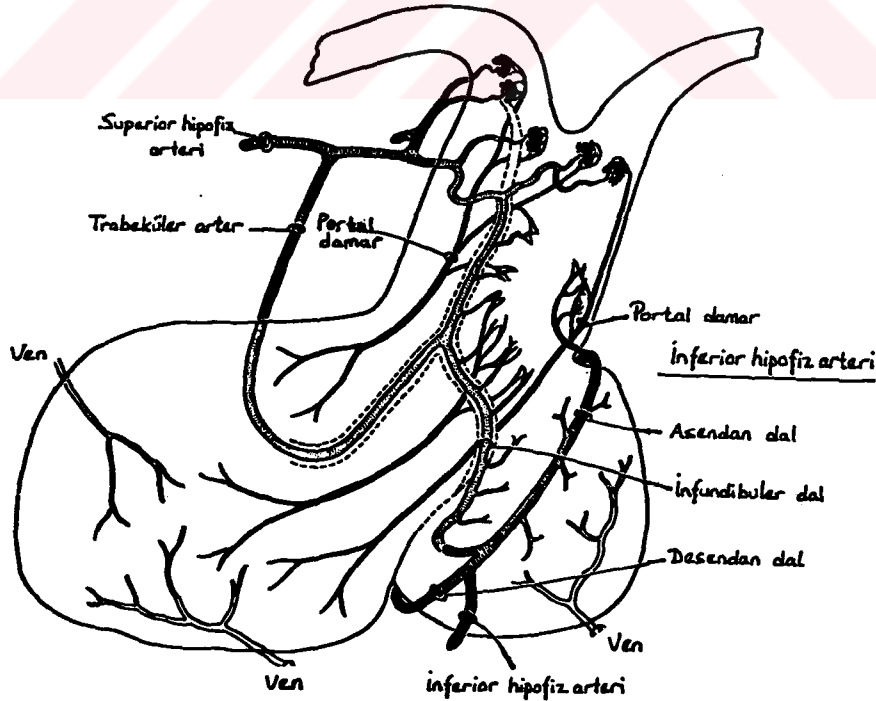
Şekil 1 : Hipofizin sagital kesiti(55)

Kan Dolaşımı: İlk kez 1860 yılında Luschka arteria hypophyseae inferior (AHI) ve arteria hypophyseae superior (AHS) olarak hipofiz arterlerini tanımlamıştır(33). O zamandan beri birçok araştırmacı hipofizin damarlarını incelemiştir(45,62,63). 1930'da Popa ve Fielding(43) hipotalamo-hipofizer portal sistemi tanımlamışlardır. AHI ve AHS'ün rolleri ve loblararası anastomoz ağı McConnell(37) ve Xuereb ve arkadaşları(62,63) tarafından etraflıca araştırılarak bildirilmiştir. 1960'da Stanfield(52) arteria hypophyseae media (AHM) üzerine dikkat çekmiştir. Hipofiz sapının uzun arterleri AHM'den kaynaklanır. Wislocki(64)'de hipofiz sapından

hipotalamusa giden asandan arterlerin AHI'den doğduğunu göstermiştir. AHS, a.Carotis İnternanın kavernöz sinüsten çıktıktan hemen sonraki kranial parçasından veya a.communicans anterior veya a.communicans posterior den doğar. Sağ ve sol AHS hipofiz sapının çevresinde birbiriyle anastomoz yapar. Median eminens ve hipofiz sapının üst bölümünü sular. AHI a.carotis internanın kavernöz parçasından çıkar. Sellaya girip hipofizin yan yüzüne ulaştıktan sonra asandan ve desandan dallara ayrılır. Sağ ve sol AHI birbiriyle anastomoz yaparak arteryel anastomotik halka oluştururlar. AHI arka lobu sular. Doğrudan adenohipofizi besleyen arter yoktur. Median eminens ve hipofiz sapından gelen kan hipofizin ön lobunda bulunan çok sayıdaki sinüsoid kapillerlerine dökülür. Buna portal sistem denir. Başlıca iki işlevi vardır: - Adenohipofiz hücrelerini besler

Hipotalamustan hipofize releasing veya inhibiting faktörleri iletir.

AHM a.communicans posterior den çıkar, hipofiz sapının ön yüzünde orta hatta yakın olarak seyrederek. Hipofizin venleri ise kavernöz ve interkavernöz sinüslere dökülürler.



Şekil 2 : Hipofizin kan dolaşımı(9)

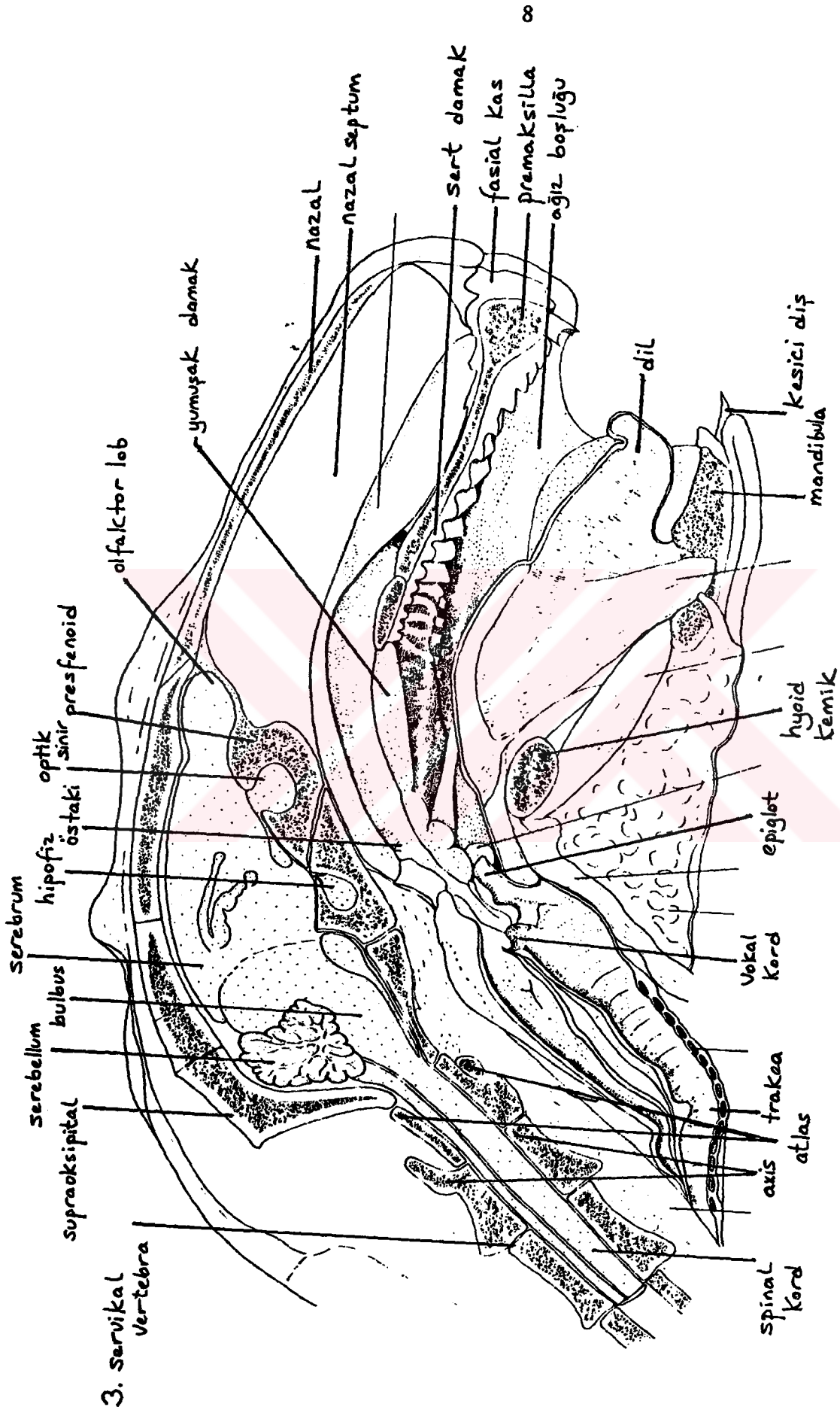
Sıçan Hipofizinin Anatomisi: Hipofiz sıçanlarda diencephalonun ventral yüzünde, optik kiazmanın hemen arkasında bazisfenoid kemiğin hipofiz çukurunda yerleşmiştir. dorsal yüzü ponsun ön yüzündeki transvers oluğa doğru çıkar. Bu nedenle sagittal kesitlerde üçgen görünümlüdür. Kırmızımsı-kahverengi olup üzerinde ince bir dura mater diaframı vardır. Hipofiz sapının ve ön yüzünün doğrultusu kafa tabanına paraleldir. Dolayısıyla rostral lob ön yüzde, caudal lob arka yüzde yer alır. Adenohipofiz ve nörohipofizi pars intermedia birbirinden ayırır. Pars intermedia arkaya doğru kalınlaşır. Erişkin sıçan hipofizinin genişliği 4,5-5,5 mm., uzunluğu 3,0-3,5 mm., yüksekliği 1,5 mm., ortalama ağırlığı erkekte 8,4 mg., dişide 13,4 mg.dır. Dişide hipofizin % 81,7'sini adenohipofiz, % 8,5'ini pars intermedia ve % 9,8'ini nörohipofiz oluşturur. Laktasyon sırasında adenohipofizin oranı % 84,6 ya çıkarken pars intermedia ve nörohipofizin oranları küçülür. Adenohipofizin volümü yaklaşık 4,7 mm.küptür.

İnnervasyonu: Adenohipofize ait spesifik bir innervasyon yoktur. Üst servikal gangliyondan gelen sempatik lifler yalnızca hipofizin damarlarıyla ilişkilidir.

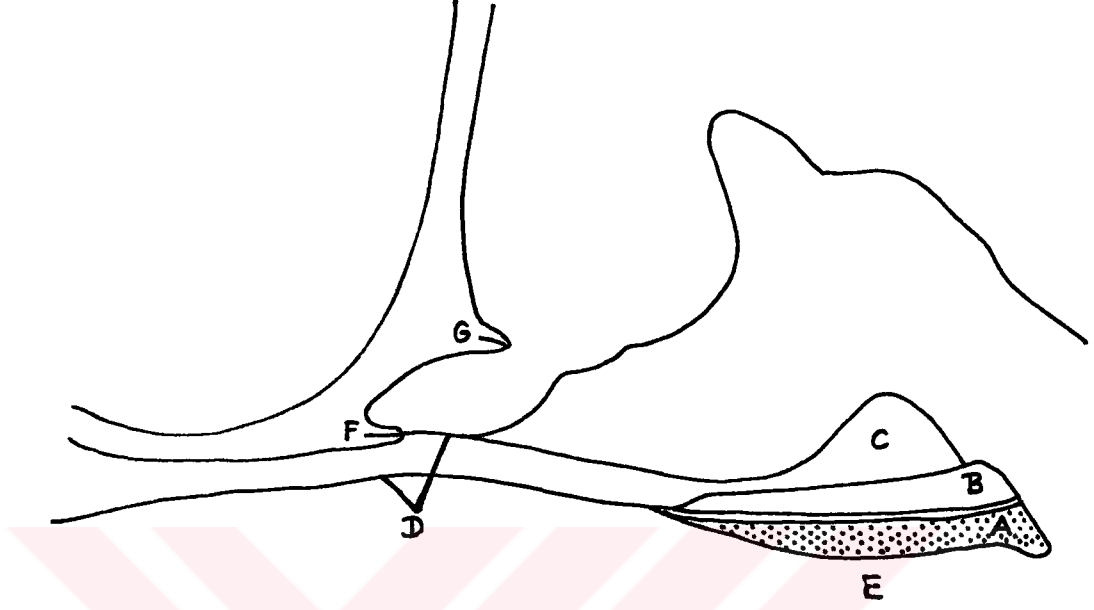
Fizyolojisi: Adenohipofiz üç bölümden oluşur; 1. Pars tuberalis: Hipofiz sapının önünde, infundibulumu sararak median eminense kadar yükselir. Epitel hücreleri, kapillerler ve stroma hücreleri içerir. Sinir ucu yoktur. Epitel hücreleri tirotrop ve gonadotroplardır.

2. Pars intermedia: İfundibulumla yapışıktır. Erişkin erkekte ve gebe olmayan kadında yoktur. Fetuste ve gebe kadınlarda görülür. Epitel hücreleri, az sayıda kapiller ve stroma hücreleri içerir. Glandüler hücrelerde sonlanan dopaminerjik sinir uçları vardır. Epitel hücreleri alfa-MSH, beta-endorfin hücrelerdir.

3. Pars distalis: Glandüler yapıda epitel hücreleri içerir. Sinir ucu yoktur. Somatotrop, laktotrop, gonadotrop, tirotrop ve kortikotrop hücreleri içerir.



Şekil 3 : Sığan hipofizinin anatomisi(27)



Şekil 4 : Sıçan hipofizinin sagittal kesiti(27)

HİPOFİZ (ŞEMATİK MİDSAGİTTAL KESİ)

A- Rostral Lob

B- Pars intermedia

C- Kaudal Lob

D- Pars tuberalis

E- Hipofiz kavitesi

F- Resesus infundibuli

G- III. ventrikülün resesus inframamillaris

Tablo 1 : Adenohipofizdeki hücre tipleri ve salgıladıkları hormonlar

Somatotrop	Growth Hormone (GH)
Laktotrop Gonadotrop	Follicle-Stimulating Hormone (FSH)
	Luteinizing Hormone (LH)
Tirotrop	Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)
Kortikotrop	Adrenocorticotrop Hormone (ACTH)
Melanotrop	Melanocyte-Stimulating Hormone (Alfa-MSH)
Laktotrop	PRL

GH ve PRL benzer yapıda peptid hormonlardır. FSH, LH ve TSH glikoprotein yapısında hormonlardır. Bunların alfa ve beta subünitleri vardır. Alfa subünitleri her üçünde de aynı olup biyolojik olarak inaktiftir. Beta subünitleri ise biyolojik olarak aktif olup hepsinde farklıdır. ACTH ve MSH ilk 13 amino asitleri aynı olan peptid hormonlardır. ACTH 39 amino asitli, MSH ise 13 amino asitlidir.

Histolojisi: Adenohipofiz glandüler yapı oluşturan epitel hücreleri ile bunları destekleyen bağ dokusu ve çevrelerindeki zengin kapiller sinüoidlerden meydana gelmiştir. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış kesitlerde üç tip hücre ayırtdedir;

1. **Kromofob Hücreler:** Adenohipofiz hücrelerinin % 52'si kromofobdur. Sitoplazmalarında H+E ile boyanan granülleri yoktur. Eski görüşe göre kromofob hücrelerin salgı yapmayan prekürsör veya destek hücreleri olduğu sanılırdı. Oysa bazı hipofiz tümörleri aşırı ACTH, GH, PRL salgılamalarına rağmen hücre tipleri kromofobdur. Boyanmış granüllerin hormonu "sakladıkları" hatırlanmalıdır. Tümör hücreleri hormonu yapar yapmaz salgılıyorlarsa hormon salgıladıkları halde sitoplazmalarında granül içermedikleri için boyanmazlar. Elektron mikroskopisinde kromofobik hücrelerin hemen hepsinde granül görülmüştür. Ancak hormon aktif ve inaktif adenomları ışık mikroskobu ile birbirinden ayırdetmek olanaksızdır. Ayrıca immün boyalarla bu hücrelerin GH, PRL, ACTH veya glikoprotein yapısındaki hormonları içerdikleri gösterilebilmiştir.

2. Asidofil Hücreler: Adenohipofiz hücrelerinin % 34'ünü oluşturan bu hücrelerin sitoplazmalarında asit boyalarla boyanan granülleri vardır. GH ve PRL salgırlarlar.

3. Bazofil Hücreler: Adenohipofiz hücrelerinin % 14'ünü oluşturlar. Sitoplazmalarında bazik boyalarla boyanan granülleri vardır. TSH, ACTH, FSH, LH salgırlarlar.

H+E ile boyanmış kesitlerde asidofiller sitoplazmalarında kırmızı, bazofiller mavimsi-kırmızı granül içerirler. Mallory'nin üçlü boyama yöntemi ve bunun varyasyonları kullanılmaya başlandığından beri (80 yıldır) bu üç tip hücre daha iyi ayırdedilebiliyor(12). Bu yöntemle asidofiller kırmızı, bazofiller mavi granül içerirler. Kromofobların sitoplazmaları gri renktedir. Pearse tarafından 1949'da Periodic Acid Schiff (PAS) histokimyasal yönteminin uygulanması önemli bir aşama olmuştur(42). PAS-Orange G (PAS-OG) tekniğiyle glikoprotein içeren sitoplazmik granülleri olan bazofiller magenta, protein içeren granülleri olan asidofiller sarı ve turuncu ve hücre çekirdekleri siyah renkte boyanır. Bu teknik Mallory'nin yöntemine göre daha objektiftir. Ayrıca kromofob diye tanınan birçok hücrenin PAS ile boyandığında az sayıda bazofil granül içerdiği görülmüştür.

Herbir hormonun farklı bir hücreden yapıldığı varsayılarak bu hücre gruplarını morfolojik yapılarına göre birbirinden ayırdetmek üzere birçok boyama yöntemi denenmiştir. Ör. Herlant'ın(28) eritrosin-Orange G yöntemi ile GH salgırlayan asidofiller turuncu, PRL salgırlayan asidofiller kırmızı boyanmak suretiyle birbirlerinden ayrılabilir. Bazofilleri birbirlerinden ayırdedebilmek için denenmiş yöntemler arasında aşağıdaki iki yöntem sayılabilir;

1. Performic acid oxidation alcian blue PAS-OG (Adams ve Swettenham, 1958)(1). Bu yöntemle ACTH granülleri PAS (+) kalırken TSH, FSH ve LH granülleri maviye boyanır.

2. Permanganat oksidasyon aldehid tianin PAS-OG tekniğinde (Erzin ve Murray, 1963)(13) ACTH granülleri kırmızı, TSH granülleri koyu mavi ve gonadotropin granülleri mavimsi-eflatun renge boyanır. Gonadotropinleri FSH ve LH olarak ayırdetmek bu yöntemle de mümkün olamamıştır.

İmmünolojik yöntemlerin uygulanması yukarıdaki sonuçları doğrulamıştır. Bu yöntemde saflaştırılmış insan adenohipofiz hormonlarına karşı hayvanlarda ortaya çıkan spesifik antikolar incelenecek olan dokuya uygulanarak reaksiyonlarına bakılır. Böylece o dokuda spesifik olarak hangi hormonların bulunduğu ortaya konur.

En sık uygulanan immünolojik boyama yöntemi sheep antirabbit globülin-peroksidaz bileşiminin kullanıldığı immünperoksidaz yöntemidir. Bu yöntemde sheep antirabbit globülin spesifik hormona bağlanarak peroksidazı serbest bırakır ve peroksidaz 3-3 diaminobenzidin olarak görülür. Bu teknik oldukça duyarlıdır. Işık ve elektron mikroskopisinde kullanılabilir. Formalinle fikse edilmiş ve parafin bloku yapılmış materyale uygulanabilir.

Son yıllarda Avidin-Biotin-Peroksidaz kompleksi yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde non-spesifik çevre boyanması olmadığı için ümmünperoksidaz tekniğinden daha duyarlıdır. İmmünolojik boyama gerek normal, gerekse neoplazik hipofiz hücrelerindeki hormonları belirlemede etkili yöntemdir(Tablo 2)(48).

Tablo 2 : Adenohipofiz hücre tipleri, boyanma şekilleri, spesifik antihormon antikorlarıyla boyanma özellikleri

<i>Sitoplazmik granüllerin boyanma reaksiyonları</i>				
<i>Hücre tipleri</i>	<i>Mallory</i>	<i>PAS-OG</i>	<i>PFA-AB PAS-OG</i>	<i>Hücre Dağılımı</i>
Asidofil * GH * PRL	Kırmızı Kırmızı	Sarı Sarı	Sarı Sarı	Posterolateral Rastgele
Bazofil * ACTH MSH * FSH LH * TSH	Mavi Mavi Mavi	Kırmızı Kırmızı Kırmızı	Kırmızı Mavi Mavi	Ant.Median ve Ant.Lat.Sınır Post.Median Ant.Median ve Ant.Lat.sınır

Adenohipofiz Hormonlarının Vücuttaki Etkileri:

Adenohipofizde çeşitli peptid hormonlar yapılmaktadır. Bunlardan altı tanesinin insandaki işlevleri iyi bilinmektedir.

PRL Memede protein sentezini (süt yapımını) uyarır.

GH İmmatür bireyde bütün dokuların gelişmesini ve büyümesini sağlar. Erişkinde ise metabolizma üzerine etkisi vardır. Amino asitlerin hücre zarlarından geçişlerini kolaylaştırır. Protein sentezini arttırır. Vücutta karbonhidrat kullanımını azaltır. Yağları mobilize ederek kullanıma sevkeder.

ACTH Sürrenal korteksinde kortizol biyosentezini ve salgılanmasını arttırır.

TSH Tiroid tarafından I tutulumunu ve tiroid hormonunun sentezini ve salgılanmasını arttırır.

FSH Overlerde Graaf follikülünün gelişmesini ve östrojen salgısını, testislerde spermatogenezi uyarır.

LH Kadında ovülasyonu ve overdeki olgun follikülün lüteinizasyonunu uyarır.

Alfa-MSH'ın alt canlı türlerinde pigmentasyonu sağladığı ve orta lobdan salgılandığı bilinmekte ise de insanda bu bulunmayabilir veya etkisi önemsizdir. İnsanda pigmentasyonu sağlayan hormon *ACTH*'dir.

Etkileri daha az bilinen başka hormonlar da vardır. Bunlardan biri beta-lipotropindir (*Beta-LPH*). Bu madde sıçanlarda lipolizi uyarmaktadır. Ancak bu etki insanlarda gösterilememiştir. Beta-LPH *ACTH* ile birlikte kortikotroplarda yapılır. Büyük bir prekürsör madde olan pre-opiomelanokortinin bir parçasıdır. Bu madde parçalandığında melanotropik hormonlar ve endorfinler açığa çıkar (insan dışındaki canlılarda).

Endorfinler vücudun ürettiği morfin benzeri etkileri olan peptidlerdir.

Nörohipofiz:

Nörohipofiz hipotalamusun bir uzantısı olduğundan ve supraoptik ve paraventriküler nukleuslardan salgılanan oksitosin ve ADH'ı depo ederek gerektiğinde kana salgılandığından(11) transplantasyonda bizim için önemli olan adenohipofizdir. Bu nedenle nörohipofiz ayrıntılı olarak incelenmeyecektir.

2- HİPOTALAMUS

Anatomik sınırları çok belirgin değildir. III. Ventrikülün yan duvarlarında, hipotalamik sulkusun altındadır. Ön-altta optik kiazma, optik traktus ve lamina terminalis ile sınırlı olup preoptik bölgeye doğru uzanır. Arkada substantia perforata posterior ve pedunculus cerebri ile formatio reticularis'e ve periaqueductal gri maddeye doğru uzanır. Yukarıda, talamustan hipotalamik sulkus ile ayrılır. III. ventrikülün tabanını yapan bölge tuber cinereum'un median eminensidir. Tuber cinereum'un rengi miyelinsiz sinir liflerinin ve sinir hücrelerinin yoğunluğundan dolayı gridir.

Oysa median eminens çok sayıdaki kapillerleri nedeniyle pembemsi renkte görülmektedir. Hipotalamusun ventral protrüzyonu ile III. ventrikülün recessusu infundibulumu oluşturur.

Hipotalamusun boyutları yaklaşık olarak 15 mm. (ön-arka çap) x 15 mm. (yükseklik) x 13 mm. (sol-sağ çap)'dir. Ağırlığı yaklaşık 2,5 g. kadardır.

Hipotalamus hücre gruplarından oluşan nukleuslar ile bunların arasındaki bağlantı liflerinden meydana gelir.

Önden arkaya doğru ayrıldığı bölgeler ve nukleusları:

1. Supraoptik Bölge

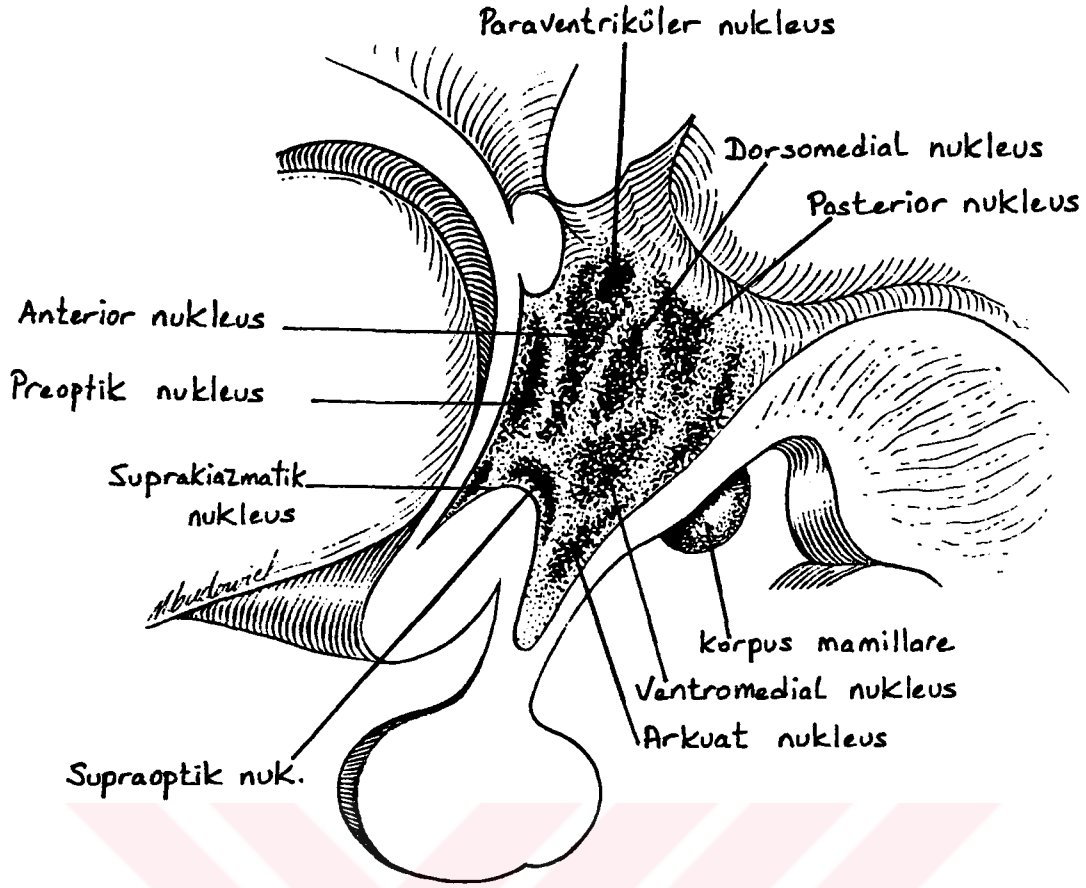
- a. Supraoptik nukleus: ADH salgılanır.
- b. Paraventriküler nukleus: Oksitosin salgılanır.
- c. Anterior hipotalamik bölge
- d. Lateral hipotalamik bölge

2. Tüberal Bölge

- a. Dorsomedial nukleus
- b. Ventromedial nukleus: Peptid releasing hormonlar yapılıdır.
- c. Arcuate nukleus: Peptid releasing hormonlar yapılıdır.
- d. Lateral hipotalamik bölge

3. Mamiller Bölge

- a. Mamiller nukleuslar
- b. Posterior nukleuslar



Şekil 5 : Hipotalamusun nukleusları

Kısaca özetlersek bizim için önemli olan supraoptik nukleustan ADH ve $1/6$ oranında oksitosin, paraventricüler nukleustan oksitosin ve $1/6$ oranında ADH salgılandığını ve bu salgıların aksonlar yoluyla hipofizin arka lobunda iletildiğini, oradan kana verildiğini bilmektir. Ayrıca önemli iki nukleus grubu da hipofizden salgılanan peptid hormonların releasing veya inhibiting hormonlarının yapıldığı ventromedial ve arcuate nukleuslardır(9). Supraoptik ve tüberal nukleuslardaki nöronların aksonları hipotalamustan hipofize uzanan iki traktus oluştururlar;

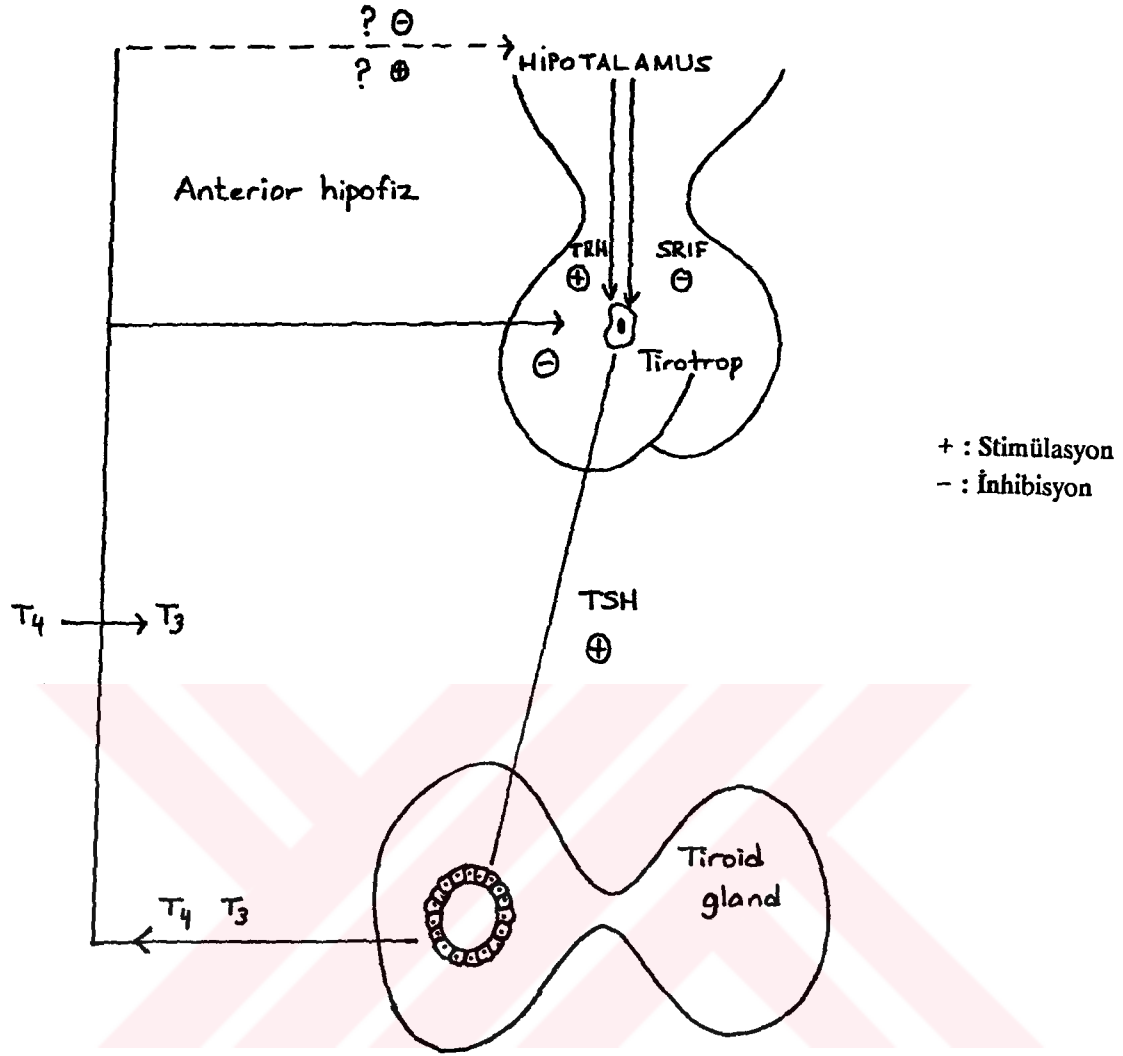
1. Supraoptikohipofizyal traktus
2. Tüberohipofizyal traktus

Bu traktuslar nörohipofize uzanır, adenohipofize geçmezler. Özellikle tüberohipofizyal traktus peptid-releasing hormonları taşır. Bunlar salgılarını kapillerlere boşaltırlar. Portal sistem yolu ile bu hormonlar adenohipofize ulaşır.

Peptid-releasing hormonlar oligopeptid yapısındadır. Molekül büyüklükleri ADH ve oksitosin ile benzerlik gösterir. Hipofiz hormonlarının hem yapımını hem de kana salgılanmasını düzenlerler. Bu bilgilerden de anlaşılacağı gibi hipotalamusun hipofizin ön ve arka lobları üzerinde tam kontrolü vardır. Bundan dolayı Lévêque (1974) hipotalamusun bir endokrin organ olarak düşünülmesi gerektiğini söylemiştir(34).

Adenohipofiz Salgısının Kontrolü: MSS'nin adenohipofiz üzerine nörohümorale mekanizmalar yardımıyla düzenleyici etkisinin olduğu 45 yıl kadar önce ileri sürülmüştü(40). Daha sonra hipofizyotropik nöronlar ve bunların salgıladıkları nörohormonlar ortaya konmuştur(60).

TSH Salgısının Kontrolü: Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) tanımlanmış olan ilk hipofizyotropik nörohormondur (1969)(5). Normal hipofiz üst merkezlerin etkisinden bağımsız olarak düşük düzeyde TSH yapabilir. TRH'nin tonik olarak TSH salgısını bazal düzeyde tuttuğu kabul edilir. TRH salgısı nöral uyarılara bağlıdır. Ancak bu uyarıların kaynağı ve bunların ısı regülasyonu gibi fizyolojik olaylarla olan ilişkileri iyi bilinmemektedir. Kanda dolaşan TSH düzeyi gün içinde küçük değişiklikler gösterir. TRH, TSH'ın hem sentezini, hem de salgılanmasını uyarır. Bu iki etki birbirinden farklıdır. TRH etkisiyle TSH salgılanması çok hızlıdır. İnsanda İ.V. TRH verilmesinden birkaç dakika sonra plazmada TSH düzeyi yükselir. Bu salgı adenyl-cyclase-c-AMP sistemi aracılığıyla sağlanmaktadır. Tiroid hormonları TRH'nin hipofiz üzerindeki release etkisini bloke ederler. TRH verilmeden önce tiroid hormonu verilirse kanda TSH düzeyi yükselmez. TRH ve tiroid hormonu aynı anda verildiğinde veya TRH verilmeden hemen önce tiroid hormonu verildiğinde blok görülmez. Kanda TSH düzeyi yükselir. Tiroid hormonu muhtemelen hipofizde TRH'nin etkisini inhibe eden protein sentezine neden olarak bu etkiyi gösterir. Tiroid hormonunun TRH salgısını inhibe etmek için hipotalamusa veya üst merkezlerle de etki edip etmediği bilinmemektedir. TRH aynı zamanda PRL salgılanmasını da artırır (Şekil 6).



Şekil 6 : Hipotalamus, hipofiz ve tiroid arasındaki ilişki

PRL Salgısının Kontrolü: Adenohipofizdeki laktotrop hücrelerin PRL salgılaması hipotalamustan salgılanan iki hipofizyotrop hormonun etkisi altındadır:

1. Prolactin Inhibiting Factor (PIF)
2. Prolactin Releasing Factor (PRF)

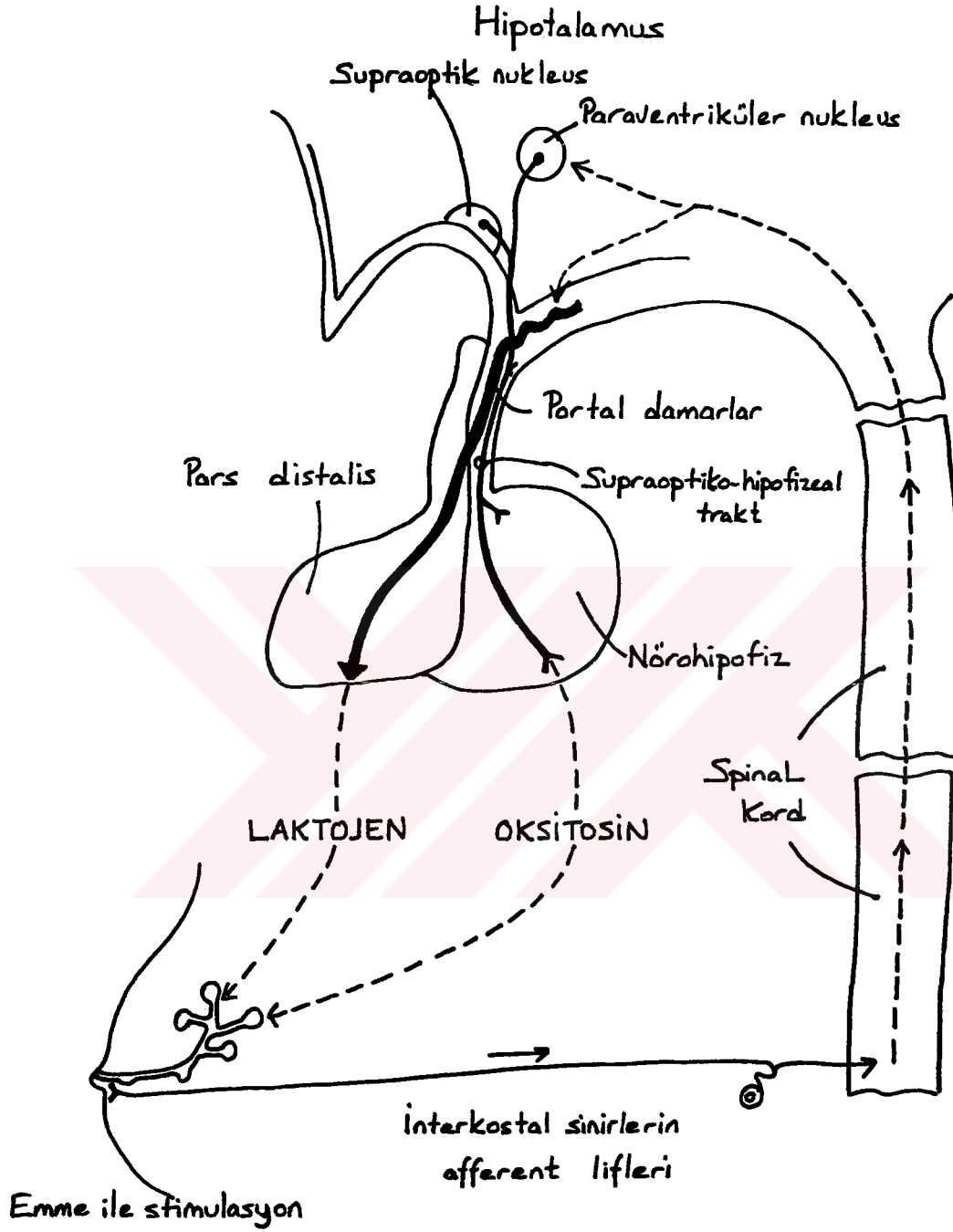
PRL hipotalamus tarafından tonik olarak inhibe edilen tek adenohipofiz hormonudur. PIF'e en çok benzeyen fizyolojik maddenin Dopa-

min olduğu kabul edilmektedir. PIF etkisi gösteren başka maddeler arasında hipotalamo-hipofizer portal sistemde varlığı gösterilmiş olan gamma amino bütirik asid (GABA) sayılabilir. PRL salgısı emme ile uyarılmaktadır. Bu esnada kanda da PRF miktarı artar. En az 3 maddenin PRF etkisi gösterdiği bilinmektedir: TRH, Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), peptid histidin izolösün (PHI).

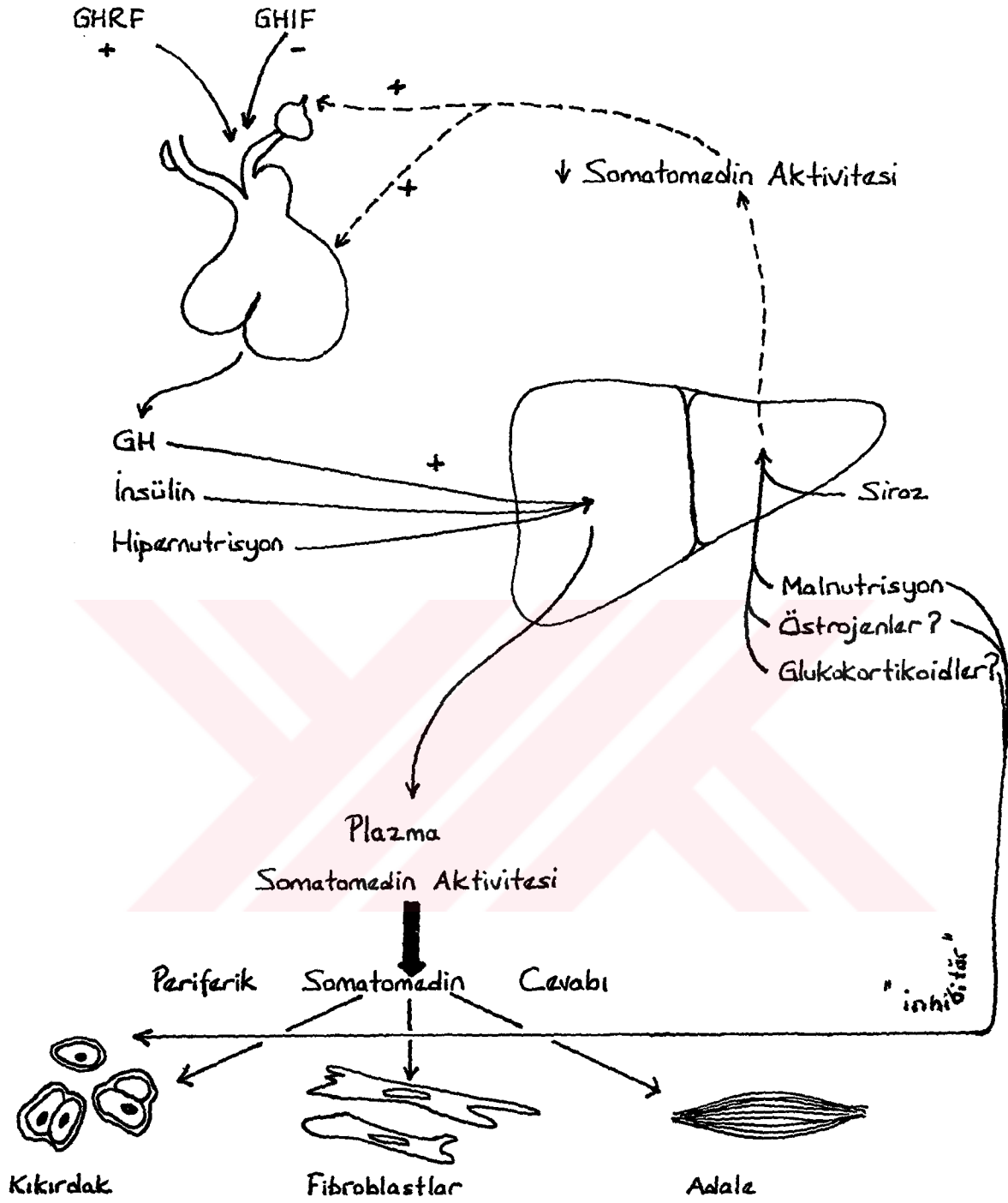
Nöromodölatörler ve nörotransmitterler hipotalamustan PIF/PRF salgılarını etkileyerek PRL salgısını düzenlerler. Mezensefalondan hipotalamusun medial bazal bölümüne uzanan serotoninerjik aksonların PRF salgısını arttırıcı etkileri vardır. Ayrıca perkürsör maddelerine göre üç grupta toplanabilen opioid peptidler de PRF salgısını arttırırlar:

1. Proopiomelanokortin
2. Preproenkefalin A
3. Preproenkefalin B

GH Salgısının Kontrolü: GH salgısı da GH releasing factor (GRF) ve Somatostatin adı verilen hipotalamik nörohümorale peptidlerin etkisi altındadır. Bu iki hormonun salgısı uyku, stres ve egzersiz sırasında değişiklik gösterir. GRF salgısı pülsatildir. GH salgısını uyarır. Bazı deneysel koşullarda TSH salgısını da uyardığı gösterilmiştir. Somatostatin özellikle hipotalamusta yoğun olmakla birlikte beyin korteksi, beyin sapı, mezensefalon, talamus ve preoptik septal bölgelerde de bol miktarda bulunmuştur. Somatostatin reseptörlerinin ise somatotroplardan başka laktotrop ve tirotroplarda da bulunduğu gösterilmiştir. GH ve Somatostatin C somatostatin salgısını negatif feed-back yoluyla inhibe ederler(10,55)(Şekil 8).



Şekil 7 : Meme dokusu, MSS ve hipofiz arasındaki ilişki



Şekil 8 : GH salgısının kontrolü(10)

ACTH Salgısının Kontrolü: ACTH salgısı mültifaktoryel kontrol altındadır. Corticotropin releasing factor (CRF) hipotalamustan salgılanarak portal sistem yoluyla kortikotroplara ulaşır ve bunların ACTH salgısını uyarır. VIP ve biyojenik aminlerle kombine olduğunda bu etkisi daha da artar. Glukokortikoidlerin CRF ve doğrudan kortikotrop hücreler üzerinde negatif feed-back etkisi vardır.

Gonadotropinlerin Salgılarının Kontrolü: Hipotalamik gonadotropin releasing hormone (GnRH) gonadotropin salgısını uyarır.

II- HİPOFİZ TRANSPLANTASYONU

1. *Transplantasyonlarla İlgili Genel Kavramlar*

Bir canlı dokunun veya hücrenin bir insan veya hayvandan alınarak alındığı bireye veya bir başka bireye nakledilmesine transplantasyon denir.

O halde transplantasyonda üç ana öge vardır:

- 1- Alıcı birey
- 2- Verici birey
- 3- Vericiden alıcıya nakledilen doku veya hücre (greft)

Vücuda sentetik maddelerin, protez, vb.nin yerleştirilmesi halinde canlı doku söz konusu olmadığından transplantasyondan söz edilemez.

Çeşitli transplantasyon türleri vardır(47):

a- İlk iki ana öge olan alıcı ve verici arasındaki ilişkiye göre:

1. Otogreft: Alıcı ile verici aynı bireydir. Ör: Kopan bir ekstremitenin yerine dikilmesi, cild flebleri.

2. İzogreft veya Sinjeneik greft: Alıcı ile verici aynı türün genetik olarak tamamen birbirine eş bireyleridir. Ör: Monozigot ikizler, ileri derecede saf hayvan türlerinin bireyleri

3. Allogreft veya Homogreft: Alıcı ile verici aynı türden fakat genetik olarak farklı bireylerdir.

4. Ksenogreft veya Heterogreft: Alıcı ile verici farklı türden bireylerdir.

b- Transplantasyonun yerine göre:

1. Ortotopik veya Ötopik: Greft aynı tip dokuların arasına veya vücuttaki anatomik yerine implante edilmiştir.

Ör: Kornea, cilt, akciğer, karaciğer, böbrek transplantasyonları, kopan bir ekstremitenin yerine dikilmesi

2. Heterotopik veya Ektopik: Greft vücutta normal anatomik yerinden farklı bir yere yerleştirilmiştir. Ör: Endokrin dokuların cilde veya adale içine transplantasyonu.

c) İmplantasyon tekniğine göre:

1. Anastomozlu Greftler: Alıcı bireyde greftin kan damarları ile anastomozu yapılarak dolaşımı sağlanmıştır.

Ör: böbrek, kalp transplantasyonları.

2. Pediküllü Greftler: Greft geçici de olsa alındığı yere içinde damarların bulunduğu bir sapla bağlıdır. Beslenmesi ve dolaşımı bu yolla sağlanır.

3. Serbest Greftler: Alıcıda damar, sinir ve lenf bağlantıları olmayan dokulardır.

4. İnfüzyon Greftleri: Hücre süspansiyonu damar veya bir vücut boşluğu yoluyla veya doku içine infüzyon şeklinde nakledilir. Ör: Kemik iliği nakli, kan transfüzyonu.

d- Greftin canlılığına göre:

1. Canlı kalabilen (viable)

2. Canlı kalamayan (Non-viable): Bazı greftler dondurularak, kurutulurak veya birtakım kimyasal yollarla canlılıklarını yitirdikten sonra nakledilirler. Ör: Kemik, kırıkta veya dura mater nakli.

Transplantasyonlar greftin anatomisine, histolojisine ve sitolojisine göre daha pekçok şekilde sınıflandırılabilirlerse de yukarıda sayılan sınıflamalar ve bunlara ilişkin terimler en belli başlılarıdır.

2. Rejeksiyon Fenomeni

Günümüzde klinik çalışmalara en çok konu olan yöntemler allotransplantasyonlardır. Transplantasyonda en önemli sorunlardan biri immün reaksiyon ve rejeksiyon fenomeni allotransplantasyonlarda kısmen de olsa baskılanabilmektedir. Ancak bu şekilde greftin alıcı bireyde daha uzun süre yaşaması ve fonksiyon görmesi mümkün olabilmektedir. Aynı türden bireyler arasında greftlerin başarılı olma şansı greftin yerleştirildiği yerde yabancı histokompatibilite antijenleriyle uyandıracığı immün yanıtla doğrudan ilgilidir. Bir başka deyişle greftin rejeksiyonu alıcı ile verici arasındaki genetik uyumsuzluğun sonucudur. Reaksiyona neden olan bu antijenler "**Major Histokompatibilite kompleksi (MHC)**" diye adlandırılır. "Human Leukocyte Antigen "HLA" (İnsan lökosit antijeni) 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiş olup 80'in üzerinde formu tanımlanmıştır(45).

Aileler üzerinde yapılmış olan kapsamlı çalışmalar göstermiştir ki bu HLA kompleksleri ebeveynlerden çocuklara bütün halinde geçmektedir. Akrabalık derecesi arttıkça alıcı ve verici bireyler arasındaki uyumsuzluk azalır. Yine aynı nedenle kadavradan alınan organ greftlerinin başarı şansı daha düşüktür.

Bu aşamada iki önemli saptama transplantasyon konusunda yol gösterici olmuştur:

1. Allojenik lökositlerle önceden preimmünize edilen tavşanlara deri grefti uygulandığında "second test" denilen ikinci bir rejeksiyon fenomeninin ortaya konması.

2. İnsan lökositlerinin serolojik testlerle tek bir seri oluşturduklarının saptanmasıdır. Dolayısıyla greftin yaşamasında HLA uyumu en önemli olay olarak karşımıza çıkmaktadır(4).

Rejeksiyon riskini enaza indirmek için günümüzde lenfosit toksite testi, karışık lökosit kültürü gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu testlerle alıcı ile verici bireyler arasındaki genetik uygunluk bir ölçüde ortaya çıkarılabilmektedir. Hollanda'nın Lahey şehrinde sadece bu genetik uyumun sağlanması konusunda çalışmalar yaparak hizmet veren bir Avrupa Transplantasyon Merkezi kurulmuştur.

Tek yumurta ikizleri dışındaki tüm alıcı-verici gruplar arasında çok yakın akrabalık olsa bile rejeksiyona yol açan savunma reaksiyonlarıyla karşılaşılabilir.

Greftin reddine yol açan immünolojik olaylar alıcıdan veya greften veya her ikisinden birden kaynaklanabilir. Sorun alıcıdan kaynaklanıyorsa alıcı grefti "yabancı" olarak tanımlar ve onu tahribe çalışır. Bu duruma yabancı literatürde "*alıcının grefte karşı reaksiyonu*" denir. Sorun greften kaynaklanıyorsa immünkompetan hücrelerin sayısına bağlı olarak alıcıyı kendisine "*yabancı*" tanımlar. Bu olaya da "*greftin alıcıya karşı reaksiyonu*" denir. Bu tür reaksiyonun ortaya çıkabilmesi için greftin konağın anti-jenlerini tanıyan immünkompetan hücreleriyle ilişki halinde olmaları şarttır. Bu olayın esasını açıklarken iki farklı mekanizma tartışılmaktadır.

1. Greft, alıcının dolaşım sistemine ve buradan da lenfatik sistemine ulaşan greft antijenlerini salgılar.

2. Alıcının immünkompetan lenfositleri kendi hareketleriyle greftte ulaşırlar ve orada antijenle temas ederler. Bu durum ancak greftin damar anastomozu varsa mümkündür. Serbest greft, tendon, kornea gibi az kanlanan dokularda bu fenomen geçerli değildir. Greftin alıcıya karşı reaksiyonunun oluşabilmesi için damarlanmanın başlaması gereklidir(45).

Savunma mekanizmalarını azaltmak ve baskılamak amacıyla günümüzde çeşitli immünosüpresif yöntemler kullanılmaktadır. Bunların en belli başlıları:

1. Antilenfosit serum veya antilenfosit globülin, reaktif hücrelerin sayılarını azaltarak etkili olur.
2. Siklosporin-A, Siklofosfamid, Azotiyopirin gibi farmakolojik ajanlar ise proliferen olan hücrelerin olgunlaşmasını durdurarak etkili olur.
3. Kortikosteroidler enflamasyonu baskırlarlar.
4. Bölgesel Radyoterapi

3. Literatürdeki Hipofiz Transplantasyonları

İlk kez 1909 yılında *S.J.CROWE* ve *H.CUSHING* tarafından köpeklerde hipofizektomi yapıldıktan sonra deneysel hipofiz transplantasyonu gerçekleştirilmiştir(6), 1909 yılından bu yana pek çok araştırmacı hipofiz transplantasyonu konusunu çeşitli yönleriyle ele almış ve incelemişlerdir.

1951 yılında *Harris* ve *Jacobsohn* ilk kez hipotalamusa hipofiz implantasyonu yapmışlardır(26).

1956 yılında *Everett* hipofizektomi yapılarak kendi hipofizleri böbrek kapsüllerinin altına yerleştirilmiş dişi sıçanlarda ektopik greftten LH salgılandığını ve bu salgının en az 3 ay normal düzeyde devam ettiğini bildirmiştir(15).

Bir yıl sonra *Goldberg* hipofizektomi yapılmış olan sıçanlarda gözün ön kamarasına fetal hipofiz dokusu implante etmiş ve greftin canlılığını koruduğunu ve bazal düzeyde TSH ve ACTH salgıladığını gözlemlemiştir. Stres halinde ACTH cevabının iyi olduğu ve bazı greftlerden FSH ve LH da salgılandığı bildirilmiştir(23).

Ötopik transplantasyonun ektopik transplantasyonunun yerini almasına neden olan ve literatürde sıkça sözü edilen bir çalışma da *N.Winer* ile *Everett*'e aittir(39). Söz konusu çalışmada hipofizektomi yapılarak önce böbrek kapsülü altına ektopik ototransplantasyon, daha sonra greftin ötopik retransplantasyonu denenmiş ve greftin ve hedef organların H+E ile incelendiğinde ortaya çıkmış olan değişiklikler değerlendirilmiştir. Ektopik transplantasyondan sonraki 24 saat içinde ortaya çıkan santral nekroz ilk hafta içinde repare olmuş, ince sağlıklı hücre şeridinde ise bazofillerin günler içerisinde giderek azaldığı dikkati çekmiştir. Asidofillerin sitoplazma volümlerinde azalma ve kromofoblarda küçülme eğilimi gözlenmiştir. 30.günden sonra greftin morfolojisi 3 aylık greftin morfolojisiyle hemen hemen hiç farklılık göstermemiştir. Aynı greft böbrek kapsülünün altından çıkarılarak median eminense retransplante edildiğinde santral nekrozun yeniden ortaya çıktığı yine ilk hafta içinde repare olduğu ve sağlıklı hücre şeridinde bazofillerin yeniden ortaya çıktığı dikkati çeken önemli morfolojik özellikler olmuştur. Bu çalışma ile transplantasyon işleminin kendisinin greft için travmatik olduğu ve travmanın greftin yerinden bağimsız olduğu ve ilk hafta içinde vaskülarizasyonunun tamamen sağlanarak iyileşmenin meydana geldiği ortaya çıkmıştır. Bazofillerin ektopik lokalizasyonda giderek azalmaları ve ötopik retransplantasyonda yeniden ortaya çıkmaları hipofizin hormon salgılama fonksiyonunu yerine getirebilmesi için hipotalamik faktörlerin etkilerine gereksinimi olduğunu düşündürmüştür.

1959 yılında Hertz yalnız hipofizektomi yapılmış, hipofizektomi yapılarak böbrek kapsülünün altına greft konmuş ve intakt sıçanlardan oluşan üç gruba büyüme oranları açısından birbirleriyle karşılaştırmış ve büyümenin hipofizektomi grubunda en az, inakt grupta en fazla, greftlenen grupta ise her iki grubun arasında olduğunu ortaya koymuştur. Bu gerçek-

ten yola çıkarak ektopik greftten GH salgılandığı sonucuna varmıştır(29).

Aynı yıl Martini sıçanlarda gözün ön kamarasına hipofiz grefti koyduktan 2-3 gün sonra hipofizektomi yapmış ve birkaç gün içinde greftin canlı olduğunu, vaskülarizasyonun mükemmel geliştiğini ortaya koymuştur. Greft genellikle kromofoblardan oluşmuştur. Seyrek olarak sınırları düzensiz, PAS (+) granülleri olan bazofillere rastlanmıştır. Bunların daha çok TSH salgılayan bazofillere benzediği, gonadotropik bazofillere nadiren rastlandığı bildirilmiştir. Greftin yerinde kısa süre kalmasıyla birkaç ay kalması arasında morfolojik açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir(35).

Matsuda 1964 yılında transplantasyonda ACTH salgısını ele almış, hipofizektomi yapılmış sıçanlarda ötopik allotransplantasyonla travmaya karşı sürrenalden normal miktarda kortikosteroid salgılandığını greftlerin median eminensin 1-2 mm. uzağına yerleştirilmesi veya hipofiz sapının zedelenmesi durumunda bu cevabın çok azaldığını ortaya koymuştur(36).

Meites de aynı yıl hipofizektomi yapılmış sıçanların ciltaltına hipofiz dokusu implante etmiş, greftin ve tiroksinin immatür sıçanların vücut ve meme gelişimleri üzerindeki etkilerini araştırmıştır(38). Sonuçta greftlenmiş sıçanlarda boyun, vücut ağırlığının tibia kırırdağının genişliğinin ve dalak ve timus ağırlıklarının anlamlı olarak arttığını göstermiştir. Buna dayanarak greftin hipotalamik etkiden uzakta olmasına rağmen önemli ölçüde GH sentezi yaptığı ve salgıladığı sonucuna varmıştır. 30 gün süresince büyümenin devam etmesinin geçici bir GH deşarjına değil, sürekli GH yapılarak salgılanmasına bağlı olduğu görüşünü desteklemiştir.

1965 yılında *Flament-Durand* sıçanlarda hipotalamusa hipofiz transplantasyonu yaparak greftin morfolojik yapısını o günün boyama teknikleriyle incelemiş ve hipofizektomi yapılarak ötopik greft konmuş grupta tiroidlerin normal, sürrenallerin ise atrofik olduğunu saptamıştır. Araştırmacı hipofizyotrop bölgenin hipotalamusun tabanında, orta hatta yakın olduğunu, suprakiazmatik alandan tuberal alana doğru ön-arka doğrultuda

uzandığını ve vertikal sınırının paraventriküler nukleuslar düzeyinde olduğunu ayrıntılı olarak açıklamış, orta hattın 1 mm.den daha fazla dışyanına, paraventriküler nukleusların üzerine veya corpus mamillarenin arkasına düşülmesi durumunda hipofizotropik bölge dışında kalınacağını vurgulamıştır(18).

Aynı dönemde *Halasz* da hipofizektomi yaparak median eminensilerine greft implante ettiği sıçanlarda gonadal fonksiyonların devam ettiğini bildirmiştir(25).

1966 yılında *Gittes* adale içine farklı sayılarda hipofiz dokusu implante etmiş ve allogreft kullandığı halde 8 haftalık süre içinde rejeksiyon görmediğini bildirmiştir(22). Transplantasyonun başarısız olduğunu bildirdiği deneklerin transplantasyon bölgesi mikroskopik olarak incelendiğinde greftin izine rastlanmamış veya yoğun lenfosit infiltrasyonu görülmüştür. 1,3,10,30 hipofiz dokusu implante edilen gruplar büyüme açısından karşılaştırıldığında 2. haftanın sonunda büyümenin greft sayısının logaritmasıyla doğru orantılı olduğu bildirilmiştir. Hipofizektomi yapılmış sıçanlarda saf GH enjeksiyonuna cevabın dozun logaritması ile doğru orantılı olduğu bilindiğine göre greftten elde edilen benzer cevabın ektopik hipofiz dokularının birbirlerinden bağımsız olarak eşit miktarlarda GH salgıladıkları düşünülmüştür. 30 adet hipofiz grefti konmuş olan sıçanlarda bile normal intakt hipofizi olan sıçana göre normal gelişme sağlanamamıştır. *Gittes* yayınında *Mühlbock* ve *Boot*'un ilginç bir çalışmasında intakt bir alıcıya 200 izojenik hipofiz grefti konmasına rağmen gigantizm görülmemiş, buna karşılık bütün deneklerde meme tümörü gelişmiş olduğundan söz edilmiştir. *Gittes*'in grubunda 4 greft konmuş alıcılarda testislerin olgunlaşmasının ve üreme gücünün gelişmesinin normal olduğu, dişilerde ise overler için aynı şeyin söylenemeyeceği bildirilmiştir. 10 ve 30 adet hipofiz grefti konan gruplarda FSH ve LH'in toplam miktarı overlerde olgun folliküllerin ve corpus luteumun görülmesini sağlamaya yetmiştir.

Ektopik hipofizden ACTH salgılanması 1969 yılında *Sirett* tarafından yapılmış bir çalışmada yeniden ele alınmıştır(50). Araştırmacı hipofizektomi yaparak böbrek kapsülü altına greft koyduğu sıçanlarda ACTH salgılandığını ve bu salgının hipotalamik bölgenin çıkarılmasıyla azaldığını ortaya koymuş, böylelikle ektopik hipofizin de kan yoluyla gelen hipotalamik faktörler aracılığıyla hipotalamusun kontrolü altında olduğunu göstermiştir.

Aynı yıl *Peng* konuyu GH açısından ele alarak hipofizektomiden sonra bir gruba böbrek kapsülü altına, diğer gruba median eminense greft implante etmiş ve elde ettiği sonuçları karşılaştırmıştır. Sonuç olarak ötopik transplantasyon grubunda normal sıçanlara oranla biraz daha az olmakla birlikte yeterli miktarda GH sentezinin yapıldığı ve salgılandığı, ektopik transplantasyon grubunda aynı sonucun ancak günlük T4 ilavesiyle elde edilebildiği ortaya çıkmıştır(41). Sonuçlar değerlendirilirken boy ve vücut ağırlığındaki artış gibi indirekt gelişme kriterleri kullanıldığından ve spesifik hormon tayini yapılmadığından büyümenin aşırı PRL salgısına bağlı olabileceği yorumuna açıktır. Daha yeni çalışmalarda spesifik yöntemler kullanılmaya başlanmıştır.

1979 yılında *Cramer* böbrek kapsülü altına greft koyarak ektopik hipofizden normale oranla 10 kat fazla PRL salgılandığını, bu nedenle ötopik PRL salgısının baskılandığını RIA yöntemiyle ortaya koymuştur(8).

1985 yılında *St.Germain* hipofizektomi yapmadan böbrek kapsülü altına hipofiz implante etmiş ve ektopik hipofizde tirotropların normale oranla seyrek ve TSH immünreaksiyonunun zayıf ve in situ hipofizinin TSH miktarının normal olduğunu bulduğu için ektopik hipofizin az miktarda TSH salgıladığı yorumunu getirmiştir(21).

1986 yılında *Tulipan* hipofizektomi yaptıktan sonra median eminense greft implante etmeyi denemiş ve sonuçlarını RIA tekniği ışığında değerlendirmiştir(58). Ayrıca ilk kez minor histokompatibilite bariyerinin Cyclosporin kullanmak suretiyle aşılabildiğini ispatlamıştır(57). Tulipan

yukarıda kısaca sözü edilen yayınlara dayanarak ektopik transplantasyonun geçerli olmadığı yorumunu getirmiştir. Aynı yıl *Adler*'in geniş kapsamlı bir çalışmasında ektopik transplantasyon bütün adenohipofiz hormonları açısından irdelenmiş ve literatürün derlemesine de yer verilmiştir. *Adler*, söz konusu araştırmasında immatür sıçanların böbrek kapsüllerinin altına 3'er adet izojenik veya allojenik hipofiz grefti implante etmiştir. İzojenik greftlerin kısa sürede çok iyi vaskülarize oldukları görülmüştür. Allojenik greftlerin canlı kalabilme oranı ise % 20 olarak bulunmuştur. Ektopik greftte immünperoksidaz yöntemi kullanılarak sıçan PRL, GH, TSH, LH ve FSH antikorlarıyla reaksiyon veren hücrelerin varlığı spesifik olarak ortaya konmuştur. ACTH'ın bir bölümünü(13-24. aa. sekansını) tanıyan antikorla reaksiyon veren hücreler de görülmüştür. Greftteki TSH yoğunluğunun transplantasyondan 9 hafta sonra normal hipofizdeki TSH yoğunluğunun % 1'i kadar olduğuna değinilmiştir. Deney grubunda hiperprolaktinemi görülmüş, ötopik hipofizin PRL immünhistokimya reaksiyonunu ise zayıfladığı dikkati çekmiştir(2). *Adler* literatürdeki sonuçlarla kendi elde ettiği sonuçları karşılaştırmak amacıyla *Everett*'in ve *Purves* ve *Sirett*'in çalışmalarına değinmiştir. *Everett*'in çalışmasında ektopik ototransplantasyonla tiroid ağırlığının azaldığı, median eminense reimplantasyonla tiroidin normale döndüğü, I-uptake'inin arttığı gösterilmiş(2,15), buna karşılık *Purves* ve *Sirett* tarafından 5 yenidoğan hipofizi kullanılmak suretiyle ektopik transplantasyonla da I-uptake'ini arttırmanın mümkün olduğu ispatlanmıştır(2).

Hipofizektomi yapılmaksızın ektopik greft yerleştirilmiş sıçanlarda ACTH salgısını inceleyen *Barthke* 4 adet greft kullanılmış olan deneklerde 6 ay içinde sürrenal ağırlığının 2 katına çıktığını bildirmiştir(2).

1987 yılında *Esquifino* da ektopik transplantasyonu deneyerek greftten GH ve TSH salgılandığını ve bu salgının sistemik olarak dopamin prekürsörü verilmesiyle arttığını dopamin blokeri verilmesiyle ise azaldığını göstermiştir(14).

1989 yılında *Porter*(44) hipofizektomi yapmaksızın erkek alıcının böbrek kapsülü altına tranplante edilmiş erişkin dişi hipofiz dokusunun GH salgılayan fonksiyonel hücrelerinin olduğunu ve bu hücrelerin salgısının ötopik hipofiz hücrelerinin GH salgısını baskıladığını Reverse Hemolytic Plaque Assay yöntemi ile ispatlamıştır.

Chen 1990 yılında basit ve emniyetli bir yöntem olarak ciltaltına transplantasyonu denemiş ve hipofizektomiden sonra kanda düşük düzeyde bulunan TSH'ın greftlemeden sonra normale döndüğünü, PRL düzeyinin de yüksek olduğunu doğrudan RIA yöntemi ile ortaya koymuş ve buradan hipofiz greftinin ciltaltında bile yalnızca canlılığını korumakla kalmayıp aynı zamanda hipotalamik kontrol altında da olduğu sonucuna varmıştır(6).

Embriyonal nöral doku transplantasyon için en uygun verici olmasına rağmen gonadotropin fonksiyonunun düzeltilmesi açısından erişkin vericinin daha uygun olduğu görülmüştür. Bu aşamada hipofiz dokusunun yaşamın çeşitli dönemlerinde hormon salgısının farklılıklar gösterdiğini belirtmek gerekmektedir. Fetus ve yenidoğanda GH ve TSH yüksek, gona-

dotropinler ve PRL düşük düzeydedir. GH fetus 19 günden daha büyük olduğunda fetus hipofizinde saptanabilmektedir. 19. güne kadar fetusun gelişmesinde kendi GH salgısının etkili olmadığı anlaşılmıştır(7). Median eminense implante edilen greftlerin de ciltaltına yerleştirilen greftler gibi normal fonksiyon yapabildikleri bildirilmiştir. Medina eminense implante edilen allogreftlerin immünsüpresyon yapılmaksızın da çalışabildiği görülmüştür.

Transplantasyon tekniklerini tablo 3'te, yerlerini ise tablo 4'te kısaca özetlemeye çalıştık:

Tablo 3 : Hipofiz transplantasyonu teknikleri

1. Ortotopik Ototransplantasyon
2. Ektopik Ototransplantasyon
3. Hipofizektomi + Ortotopik İzotransplantasyon
4. Hipofizektomi + Ektopik İzotransplantasyon
5. Hipofizektomi yapılmaksızın Ortotopik İzotransplantasyon
6. Hipofizektomi yapılmaksızın Ektopik İzotransplantasyon

Tablo 4 : Transplantasyon yerleri

1. Gözün ön kamarası	(23,32,35)
2. Ciltaltı	(6,38)
3. Adale	(22)
4. Testis	
5. Böbrek kapsülü	(8,14,15,21,29,39,41,44,50,56,59)
6. Temporal lob	(26)
7. Hipofiz kapsülü	(26)
8. Hipotalamusun median eminensi	(3,18,24,25,26,36,39,41,49,57,58)

C. DENEYSEL ÇALIŞMA

I. MATERYEL

Deney hayvanı: 7 tanesi 18-21 günlük gebe olmak üzere toplam 27 adet sağlıklı, DETAM**'dan sağlanmış olan Wistar Albino dişi sıçan.

Ortalama Ağırlık :	Gebelerde	200 gr.
	Diğer Erişkinlerde	180 gr.
	Fetuslerde	5 gr.

Genel anestezi ajanı: Ketamine (Ketalar®) + Xylazine (Rompun®)

Tartı aleti : 0,1 gr. hassasiyetli elektronik terazi

Cilt antiseptiği : % 0,1 Povidone iyodür

Dikiş materyeli : Kas ve fasya: 4/0 düz catgut Cilt: 4/0 ipek.

Piyes fiksatif : % 10 Formalin solüsyonu

Deney hayvanı besini : Standart fare yemi

İmmünohistokimyasal incelemede kullanılan kii : Dako PAP Kit (K514)

(*) İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Merkezi

II. YÖNTEM:

20 adet erişkin dişi Wistar albinodan randomizasyon yöntemiyle 10 ar bireylik iki grup oluşturuldu. Bunlardan biri A grubu olarak adlandırılarak hipofiz dokusu transplantasyonu yapılacak bireyler olarak belirlendi. Diğer 10 deneklik B grubu kontrol grubunu oluşturdu.

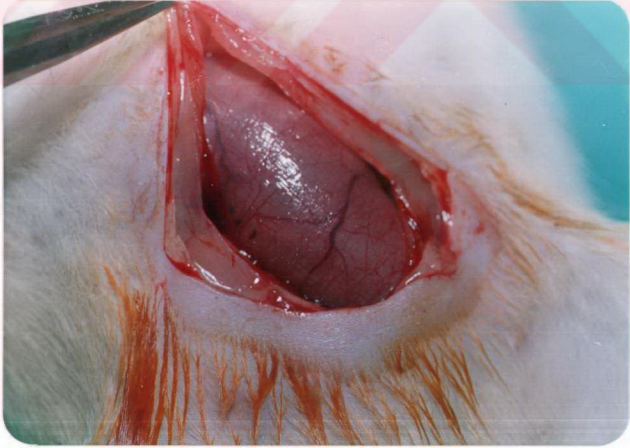
Çalışmamızda immünsüpresyon kullanılmamıştır.

Hipofiz dokusu alınacak olan fetusleri taşıyan gebe sıçan ve alıcı sıçanlarda kg başına 22-44 mg/kg Ketamine (Ketalar) ve 5-8 mg/kg Xylazine (Rompun) solüsyonu insülin enjektörü ile sol arka bacak dışyan yüzdenden İM olarak verildi. Genel anestezi ortalama 8-10 dakika sağlandı. İlk önce üçer deneklik gruplar halinde alıcı sıçanların sol hipokondriümları traş edilerek karın bölgesi povidone iodine solüsyonu ile temizlendi (Resim 1). Yapılan oblik bir insizyonla sol böbrekleri ortaya kondu. Bu işlemi takiben gebe sıçana da aynı antisepsi uygulanarak transvers insizyonla uterus bulundu (Resim 2). Histerektomi yapıp fetusler uterus ile birlikte dışarı alındı (Resim 3). Fetuslar tartıldı ve ölçüldü (Resim 4,5). Herbir fetus dekapite edilerek kranyumu açıldı (Resim 6,7). Hipofiz dokuları ince uçlu iki adet Adson penset yardımıyla çıkarıldı (Resim 8). Bir böbreğe iki fetus hipofizi olmak üzere böbrek kapsülü altına transplante edildi (Resim 9) ve batınları iki kat üzerinden kapatıldı. Sıçanlar tartıldı (Resim 10). Anne sıçanlar da batınları kapatıldıktan sonra çalışma dışına çıkarıldılar.

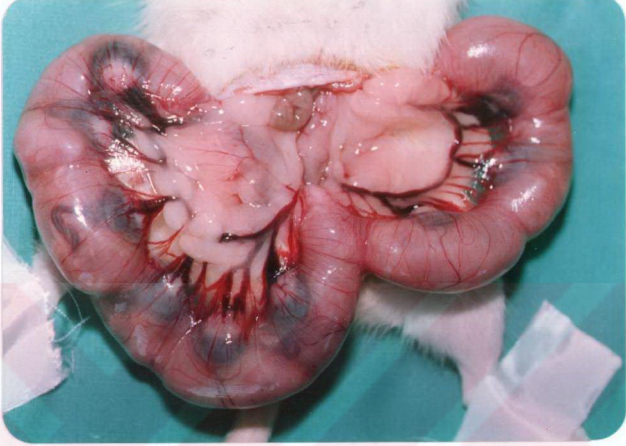
Kontrol grubundaki deney hayvanları da aynı yöntemle ameliyat edilerek böbrek kapsüllerinin altına 0,1 cc serum fizyolojik enjekte edildi. Tüm sıçanlar standart sıçan yemi ve su ile *ad libidum* beslendi. 30 günlük izleme süresinin sonunda tüm sıçanlara relaparotomi yapılarak transplantasyon yapılmış veya SF enjekte edilmiş olan sol böbrekleri çıkarıldı. Kanda hormon seviyesini tespit için kalpten 4 cc kan örneği alındı.



Resim 1 : Alıcı siçan transplantasyondan önce



Resim 2 : Gebe siçan histerektomiden önce. Transverser batın insizyonu ile uterusun belirlenmesi



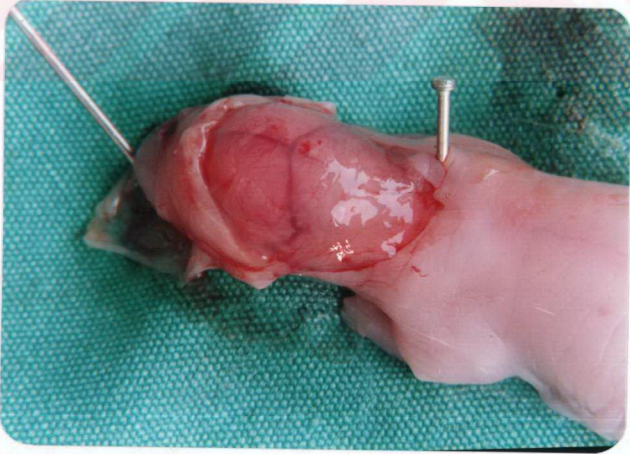
Resim 3 : Uterus ve fetusler



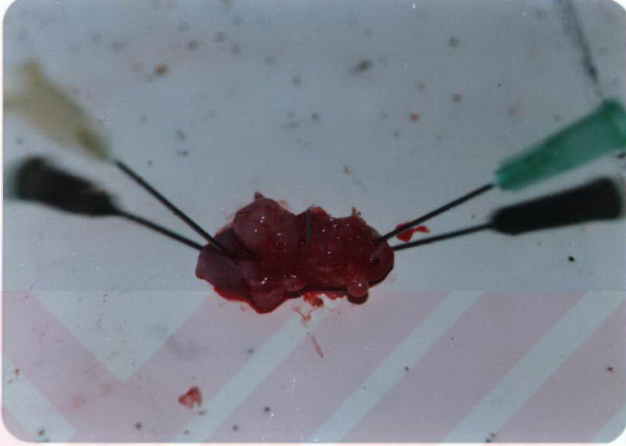
Resim 4 : Verici fetusun ağırlığının ölçülmesi (4,9 gr)



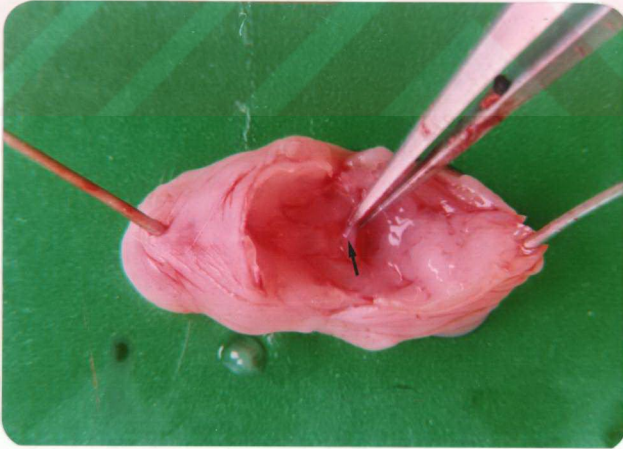
Resim 5 : Verici fetus, placenta ve amnios kesesi. Uzunluk yaklaşık 4 cm. Başın büyüklüğü 1 cm.



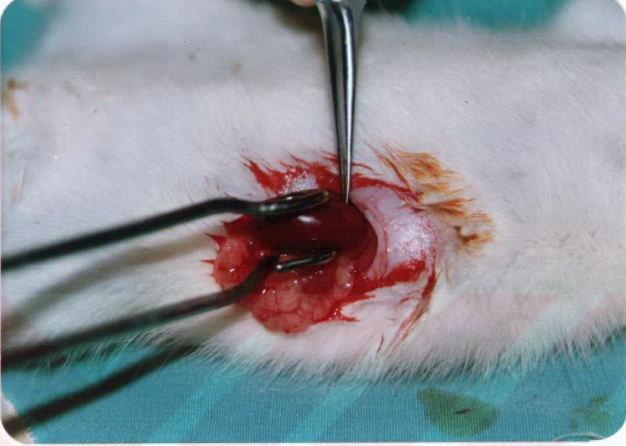
Resim 6 : Fetusten hipofiz dokusu alınması 1°- Kraniektomi



Resim 7 : Fetusten hipofiz dokusu alınması
2°- Hipofiz dokusunun ortaya konması



Resim 8 : Fetusten hipofiz dokusu alınması
3°- Beyin dokusu kaldırıldıktan sonra kafa tabanında hipofizin bulunarak
Adson penseti yardımıyla çıkarılması



Resim 9 : Alınan hipofiz dokusunun alıcı denegin sol böbrek kapsülünün altına implan-
tasyonu (pensetin ucu ile greft işaret ediliyor)



Resim 10 : Transplantasyon yapılmış bir sıçanın tartılması (ağırlık 181,6 gr.)

Patolojik inceleme için tiroidleri, s rrenalleri, overleri ve kendi hipofiz dokuları (Resim 11) ıkarılarak deney hayvanları sakrifiye edildi ve alınan organlar fiksatif içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. 20 adet deney hayvanına ait 20 adet hipofiz, 40 adet sürrenal, 20 adet tiroid ve 40 adet over % 10 tamponlu Formalin solusyonunda 1 gece fikse edildi ve rutin işlemlerden geçirilerek parafine gömüldü. Hedef organlar H+E ile boyanarak işik mikroskopisiyle incelendi. 20 adet hipofiz dokusu ve böbrekle birlikte çıkarılarak aynı yöntemle parafin bloku yapılmış olan fetal hipofiz greftleri immünhistokimyasal yöntemle çalışılmak üzere ayrıldı. Transplantasyon grubuna ait 3 denekte greft bulunmadığından bu denekler çalışma dışı bırakıldı. Çeşitli nedenlerle kontrol grubuna ait üç denek çalışma dışı bırakıldı. Böylece immünhistokimyasal inceleme her iki gruptan 7'şer deneye uygulandı.



Resim 11: Transplantasyondan 1 ay sonra böbrekte kapsül reaksiyonu + greftin neden olduğu görüntü uzun ok= Graft + kapsül reaksiyonu, kısa ok= grefti yerleştirmek üzere kapsüle iğne ile giriş yerindeki reaksiyon

Parafin bloklardan 5 mikronluk kesitler alındı. 60 santigrad derecelik etüvde 1 saat bekletildi. Deparafinize edilerek Trisbuffer Saline (TBS) pH 7,6 olan buffer ile yıkandı. Graftli böbrek ve hipofiz kesitlerine

ACTH, PRL ve GH primer antikorları (DAKO PAP kit K514) uygulandı. PAP yöntemi için 5 dakika H_2O_2 ile inkübe edildi. 20 dakika swine serum ile inkübe edildi. TBS ile yıkandı. 20 dakika primer antikor (hGH, PRL, ACTH) ile inkübe edildi. 10 dakika TBS ile yıkandı. 20 dakika SWAR ile inkübe edildi. TBS ile 10 dakika yıkandı. 20 dakika PAP ile inkübe edilecek TBS ile 10 dakika yıkandı. Renk reaksiyonu için Amino Etil Karbozil (AEC) kullanıldı. Zıt boya olarak Mayer hematoksilen kullanıldı. Sulu kapatma vasatı olan gliserin jel ile kapatıldı. Işık mikroskopunda incelendi.

Deneyssel araştırmanın sonuçlarını değerlendirmek amacıyla seçilen parametreler şunlardır.

1. Kanda PRL, GH düzeyleri
2. Hedef organlardaki trofik değişiklikler
3. Böbrek kapsülü altına transplante edilen fetal hipofiz dokularının ışık mikroskopisi ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmesi
4. Sıçanların kendi ötopik hipofiz dokularındaki olası değişikliklerin ışık mikroskopisi ve immünohistokimyasal yöntemle incelenmesi

III. ÇALIŞMA SONUÇLARI:

Sonuçlar değerlendirilirken transplantasyon yapılan denekler sırasıyla 1'den 10'a kadar, kontrol grubu ise K1'den K7'ye kadar numaralandırılmıştır.

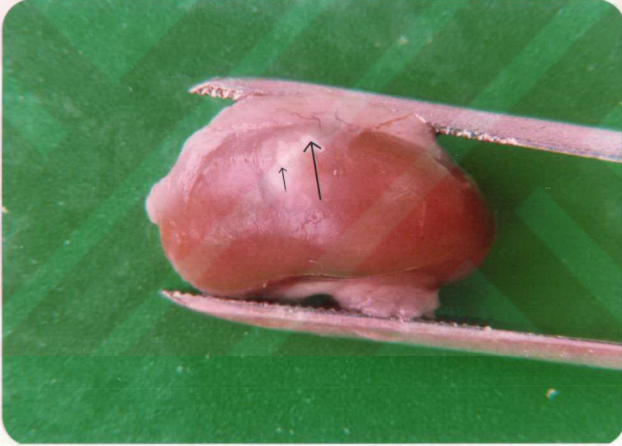
Deney grubunda mortalite görülmemiştir.

Bir aylık bekleme süresinin sonunda denekler sakrifiye edildiklerinde sol böbrekleri, overleri, tiroidleri, sürrenalleri, hipofizleri makroskopik olarak incelendi:

Overler, tiroid ve sürrenal her iki grupta da benzer makroskopik morfolojik yapıda bulunmuştur.

Hipofizlerin makroskopik olarak incelenmesinde dikkati çeken herhangi bir fark görülmemiştir.

Sol böbrekte gerek transplantasyon yapılan grupta, gerek SF injekte edilen kontrol grubunda injeksiyon yerinde, transplantın ilerletildiği yol boyunca ve greftin üzerinde kapsülde kalınlaşma görülmüştür. Kalınlaşmış olan kapsülün altında bütün deneklerde greft ayırdedilebilmiştir (Resim 12).



Resim 12 : Transplantasyondan 1 ay sonra böbrek kapsülünde kalınlaşma (kısa ok) ve kalın kapsülün altında greft (uzun ok)

Mikroskopik İnceleme:

Tiroid, sürrenaller, overler ve hipofiz her iki gruptaki bütün deneklerde benzer düzenli yapıda bulundu. Overlerde her iki grupta da primer, sekonder ve tersiyer folliküler, corpus luteum görüldü.

Hipofiz H+E ile incelendiğinde her iki grupta benzer düzenli, sinüsoidal yapı gözlemlendi. Daha sonra her iki gruba ait deneklerin hipofizlerine çeşitli kesitler alınarak immünohistokimyasal inceleme yapıldı.

Böbrek mikroskopik olarak H+E ile incelendiğinde elde edilen sonuçlar şunlardır:

- Denek 1. Böbrek kapsülü altında hipofiz dokusu (+)
Kapsül reaksiyonu (-)
Retikulum çatısı (+)
- Denek 2. Böbrek kapsülü altında hipofiz dokusu (+)
Kapsül reaksiyonu (+) : Fibrozis (+)
Retikulum çatısı (+)
- Denek 3. Böbrek kapsülü altında hipofiz dokusu (+)
Kapsül reaksiyonu (+) : Fibrozis (+)
İltihabi reaksiyon (+)
Retikulum çatısı (-)
- Denek 4. Böbrek kapsülü altında hipofiz dokusu (+)
Kapsül reaksiyonu (+) : Fibrozis (+)
İltihabi reaksiyon (+)
Yabancı cisim reaksiyonu (+)
Retikulum çatısı (+)
- Denek 5. Böbrek kapsülü altında hipofiz dokusu (+)
Kapsül reaksiyonu (++) : Fibrozis (++)
İltihabi reaksiyon (+)
Retikulum çatısı (+)
- Denek 6. Böbrek kapsülü altında hipofiz dokusu (+)
Kapsül reaksiyonu (+) : Fibrozis (+)
İltihabi reaksiyon (++)
Retikulum çatısı (-)
- Denek 7. Böbrek kapsülü altında hipofiz dokusu (+)
Kapsül reaksiyonu (+) : Fibrozis (+)
Retikulum çatısı (+)
- Denek 8. Böbrek kapsülü altında hipofiz dokusu görülemedi
Kapsül reaksiyonu (+) : Fibrozis: minimal
İltihabi reaksiyon (+)
Yabancı cisim reaksiyonu (-)
- Denek 9. Böbrek kapsülü altında hipofiz dokusu görülemedi
Kapsül reaksiyonu (++) : Fibrozis (++)
İltihabi reaksiyon (++)
Yabancı cisim reaksiyonu (-)
- Denek 10. Böbrek kapsülü altında hipofiz dokusu görülemedi
Kapsül reaksiyonu (+) : Fibrozis (++)
İltihabi reaksiyon (+)

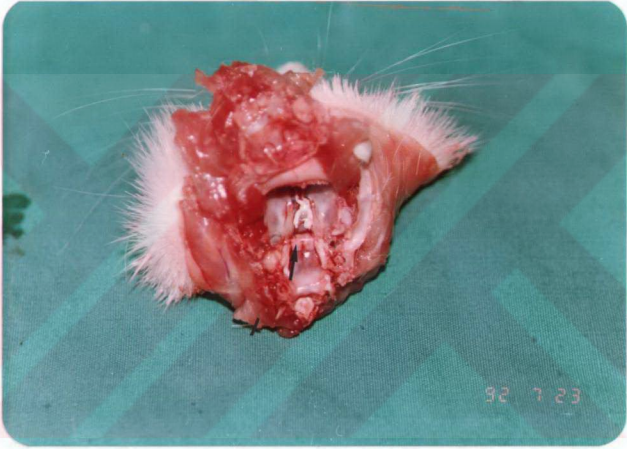
Sonuçları bir tablo yaparak özetledik:

Tablo 5 : Transplantasyon yapılan 10 sıçan böbreğinin H+E ile patolojik değerlendirmesi

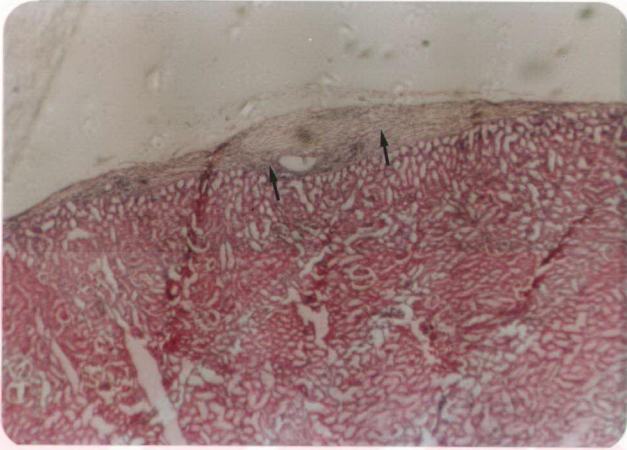
Denek	İmplantasyon	Retikulum Çatsı	Kapsül Reaksiyonu		Y.C.
			Fib.	İltih.	
1	+	+	-	-	-
2	+	+	+	-	-
3	+	-	+	+	-
4	+	+	+	+	+
5	+	+	++	+	-
6	+	-	+	++	-
7	+	+	+	+	-
8	-	-	+	+	-
9	-	-	++	++	-
10	-	-	++	+	-

Kontrol grubuna ait deneklerin böbrek kapsüllerinde injeksiyon yerinde makroskopik olarak kalınlaşma gözlenmişse de mikroskopik olarak hiçbirinde kapsül reaksiyonu görülmemiştir.

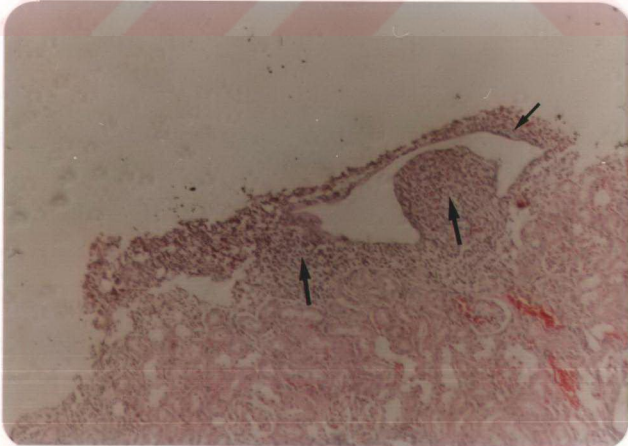
Greft bulunmadığından 8,9 ve 10 numaralı deneklerin retikulum çatıları incelenememiş ve aynı deneklere immünhistokimyasal inceleme yapılamamıştır. Bu nedenle bu üç denek çalışma dışı bırakılmıştır.



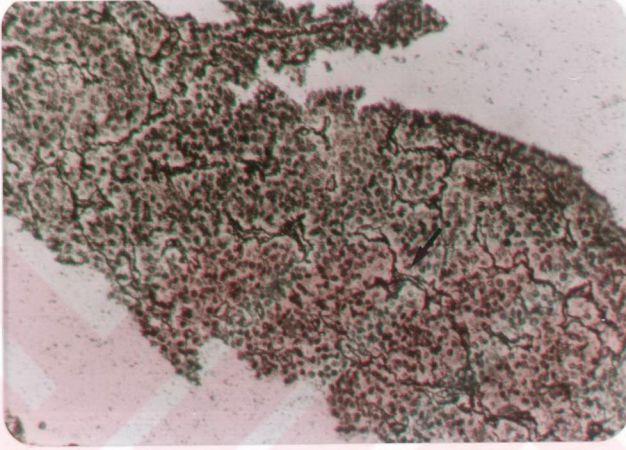
Resim 13 : Transplantasyon yapılan sıçanın ötopik hipofizi



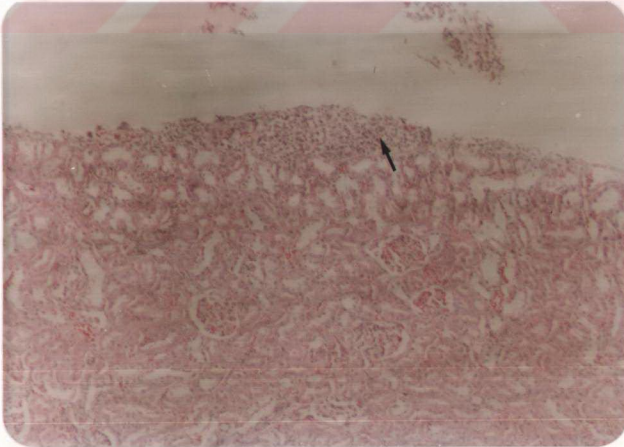
Resim 14: Böbrek, H+E inceleme x 32: Kapsülde fibrozis (++) ve implant. (Transplantasyon grubu, denek 5)



Resim 15 : Böbrek, H+E inceleme x 80: Kapsülde iltihabi reaksiyon, kapsül reaksiyonu (kısa ok) ve altında implant (uzun oklar), (Transplantasyon grubu, denek 2).



Resim 16: Böbrek, retikulum boyası ile inceleme x 200: Kapsül altındaki hipofiz dokusunun retikulum çatısının çok düzgün olduğu görülüyor. (Transplantasyon grubu, denek 1)



Resim 17 : Böbrek, H+E inceleme x 80 : Böbrek dokusunun yüzeyinde hipofiz implantı görülüyor. (Transplantasyon grubu, denek 1).

Tablo 6 : İmmünohistokimyasal incelemeyle elde edilen sonuçlar

Denek	PRL		GH		ACTH	
	G	ÖH	G	ÖH	G	ÖH
1	+	+	-	+	-	+
2	-	-	+	+	+	++
3	-	+	+	+	+	+
4	+	-	+	+	+	++
5	+	+	+	-	++	++
6	-	-	-	+	+	+
7	-	+	+	+	-	++
K1		++		++		++
K2		+		+		++
K3		+		++		+
K4		++		++		++
K5		+		+		++
K6		+		+		-
K7		+		++		+

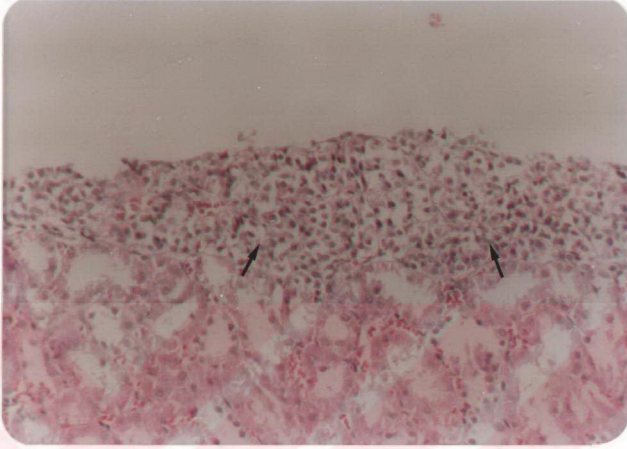
(G: Graft, ÖH: Ötopik Hipofiz)

PAP reaksiyonlarının yoğunluğuna ve reaksiyon veren hücrelerin yaygınlığına göre -, +, ++ olarak değerler verilmiştir. Tablo ve şekil olarak dökümü yapılırken

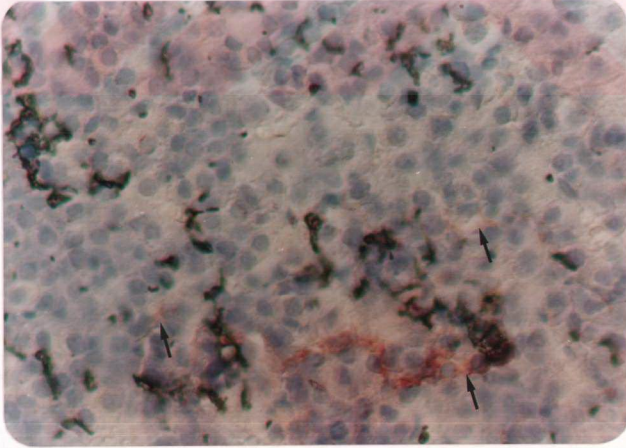
- (Hiç reaksiyon görülmemesi): 0

+ Reaksiyon görülmesi: 1

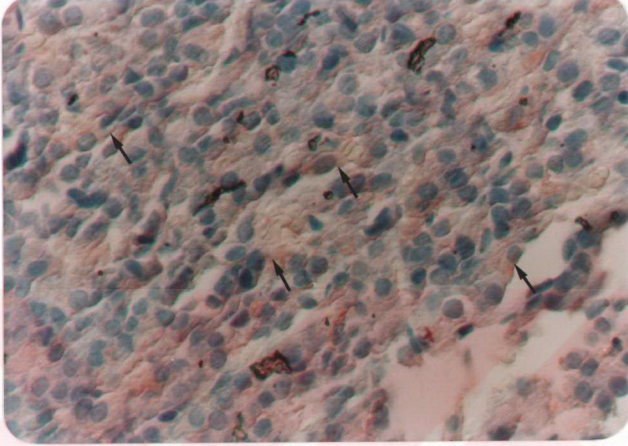
++ Güçlü reaksiyon görülmesi: 2
sayısıyla skorlandırılmıştır.



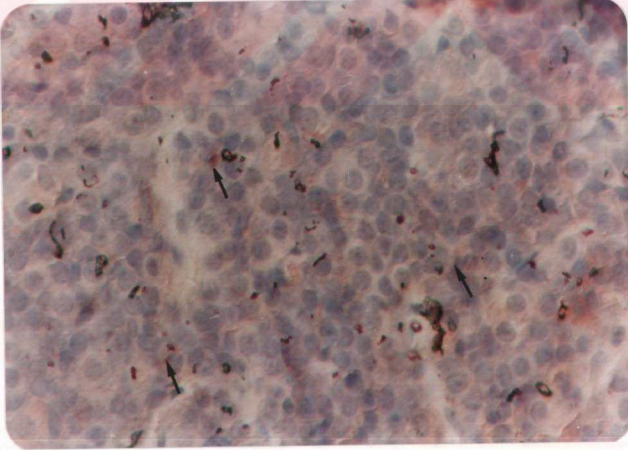
Resim 18 : Böbrek, H+E inceleme x 200: İmplant (+), kapsül reaksiyonu (-) (Transplantasyon grubu, denek 1)



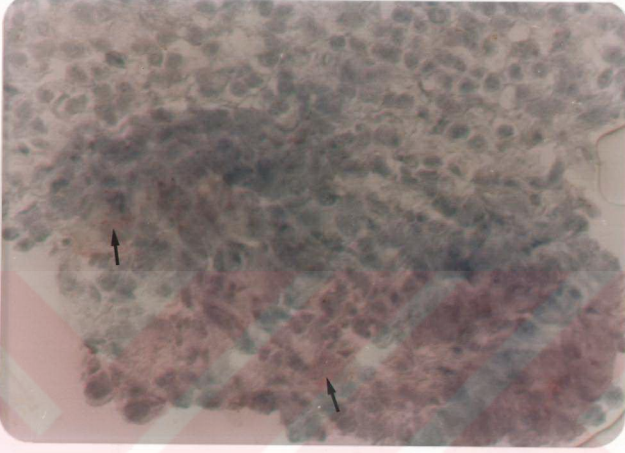
Resim 19 : Kontrol grubu (K₄), immünohistokimyasal inceleme GH (+ +)'e örnek x500: Sitoplazmaları kırmızı kahverengi boyanmış hücreler GH salgılayan hücrelerdir



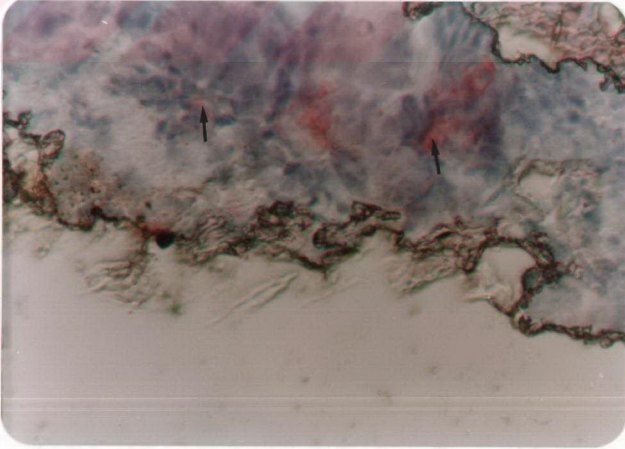
Resim 20 : Kontrol grubu (K₄), immünohistokimyasal inceleme PRL (++)'e örnek x500
Sitoplazmaları kırmızı-kahverengi boyanmış hücreler PRL salgılayan hücrelerdir



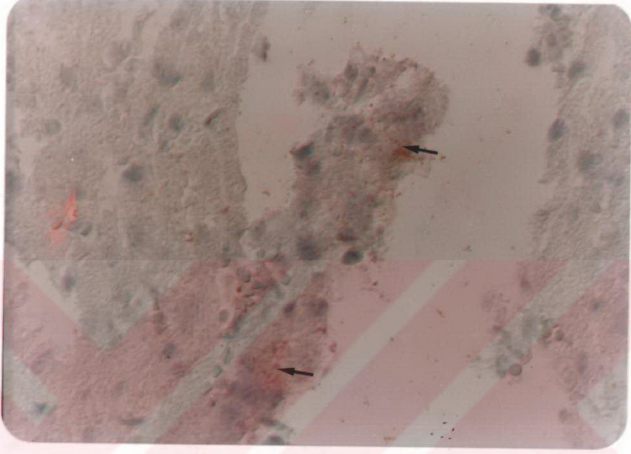
Resim 21 : Kontrol grubu (K₄), immünohistokimyasal inceleme ACTH (++)'e örnek
x500: Sitoplazmaları kırmızı-kahverengi boyanan hücreler ACTH salgılayan hücrelerdir.



Resim 22 : Transplantasyon grubu (Denek 5) İmmünohistokimyasal inceleme ACTH (+ +)'e örnek x500



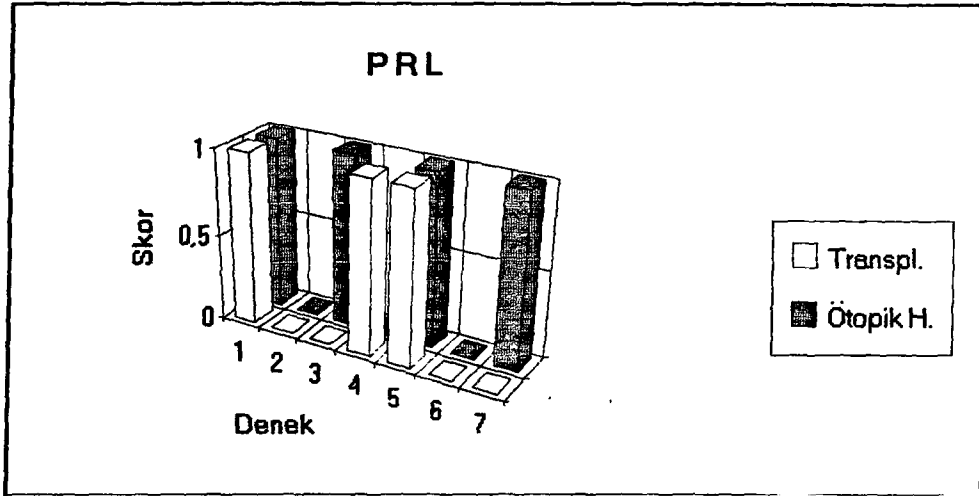
Resim 23 : Transplantasyon grubu (Denek 5) immünohistokimyasal inceleme GH (+)'e örnek x500



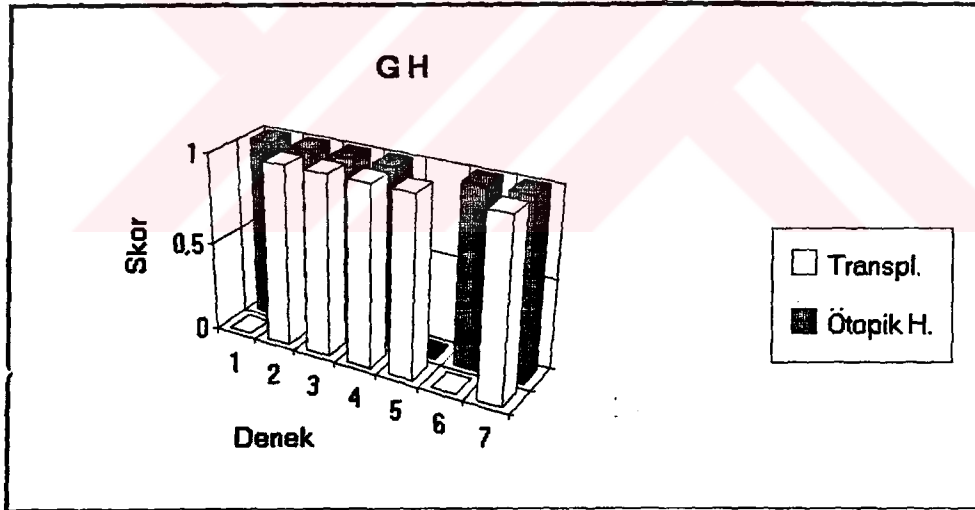
Resim 24 : Transplantasyon grubu (Denek 5) immünohistokimyasal inceleme PRL (+)'e örnek x500

Tablo 7 : İmmünohistokimyasal inceleme skorları
G: Greft, ÖH: Ötopik hipofiz

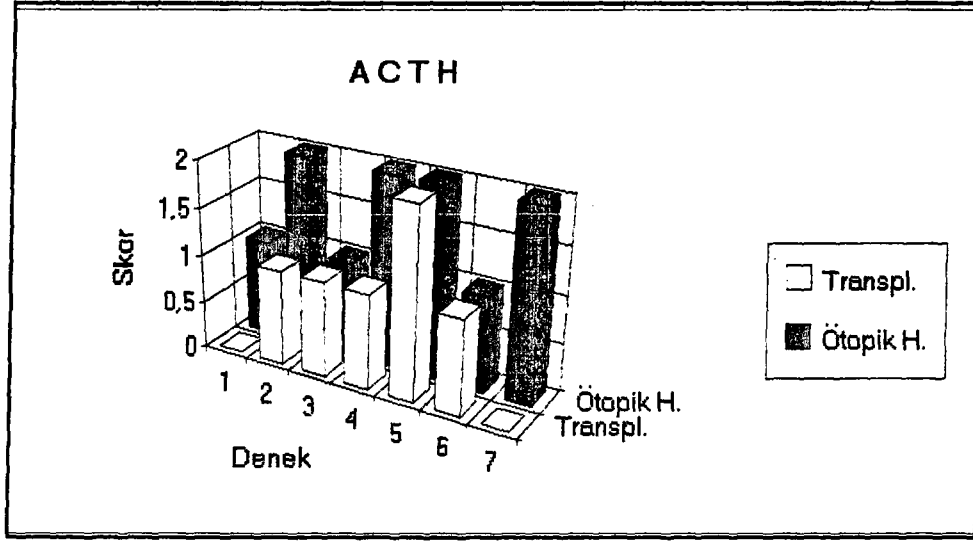
<i>Denek</i>	<i>PRL</i>		<i>GH</i>		<i>ACTH</i>	
	<i>G</i>	<i>ÖH</i>	<i>G</i>	<i>ÖH</i>	<i>G</i>	<i>ÖH</i>
1	1	1	0	1	0	1
2	0	0	1	1	1	2
3	0	1	1	1	1	1
4	1	0	1	1	1	2
5	1	1	1	0	2	2
6	0	0	0	1	1	1
7	0	1	1	1	0	2
K1		2		2		2
K2		1		1		2
K3		1		2		1
K4		2		2		2
K5		1		1		2
K6		1		1		0
K7		1		2		1



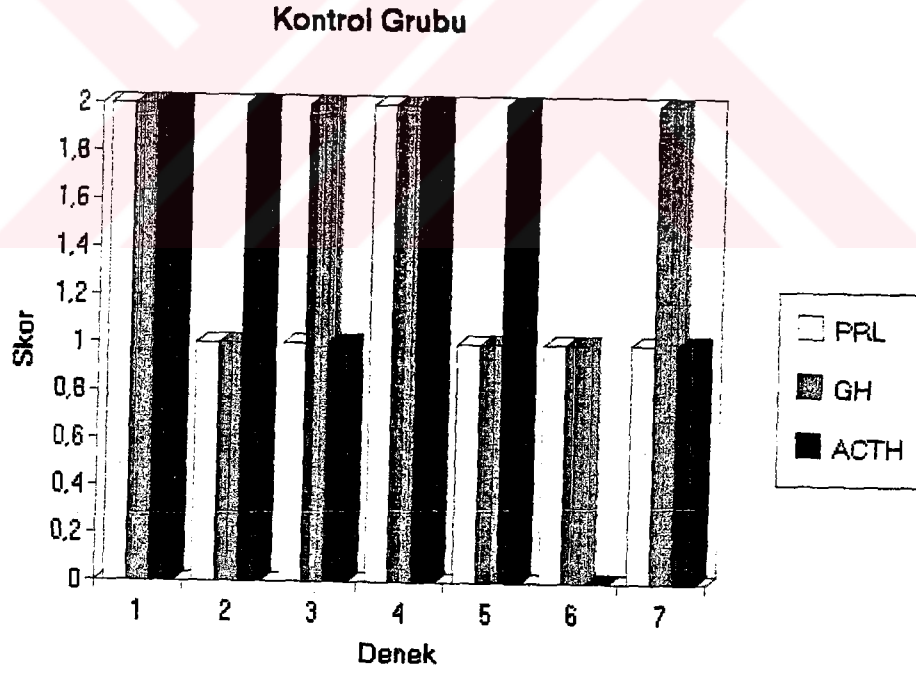
Grafik 1 : Transplantasyon grubunda PRL skorları



Grafik 2 : Transplantasyon grubunda GH skorları



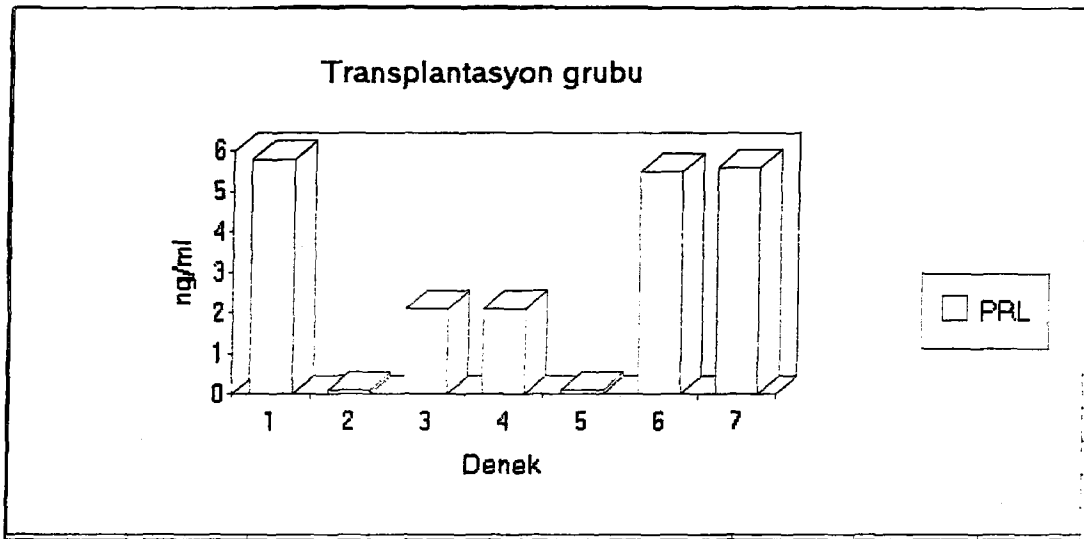
Grafik 3 : Transplantasyon grubunda ACTH skorları



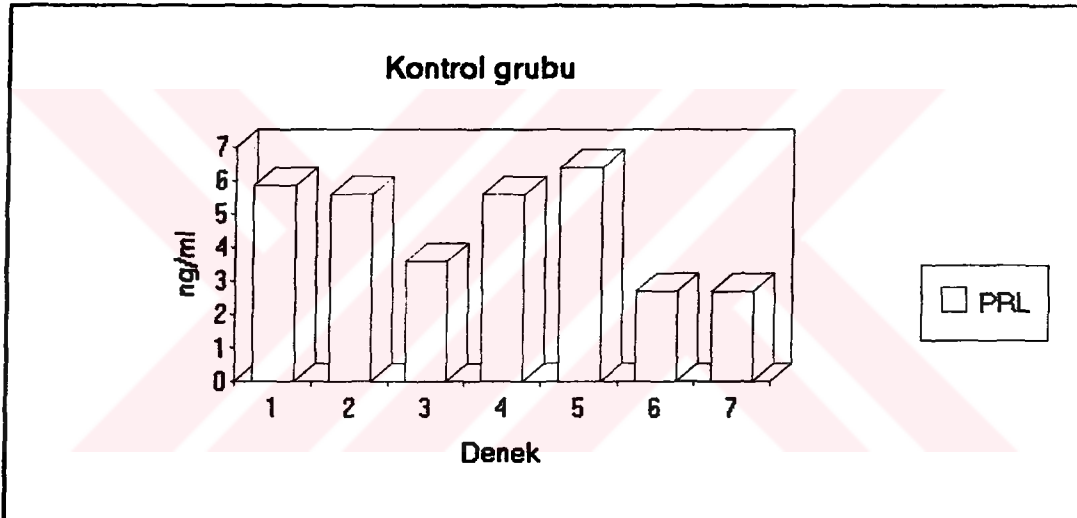
Grafik 4 : Kontrol grubunda PRL, GH ve ACTH skorları

Tablo 8 : Deney sonunda kanda RIA yöntemi ile ölçülen PRL ve GH değerleri

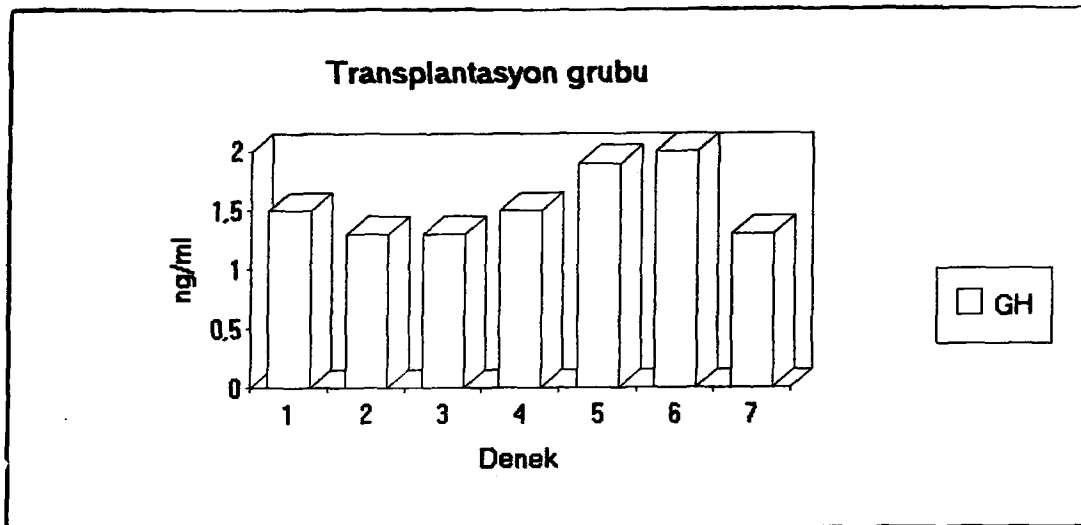
Denek	PRL (ng/ml)	GH (ng/ml)
1	5,8	1,5
2	0,1	1,3
3	2,1	1,3
4	2,1	1,5
5	0,1	1,9
6	5,5	2
7	5,6	1,3
K1	5,86	1,5
K2	5,6	0,8
K3	3,6	1,5
K4	5,6	1,6
K5	6,4	2,1
K6	2,7	0,1
K7	2,7	0,1



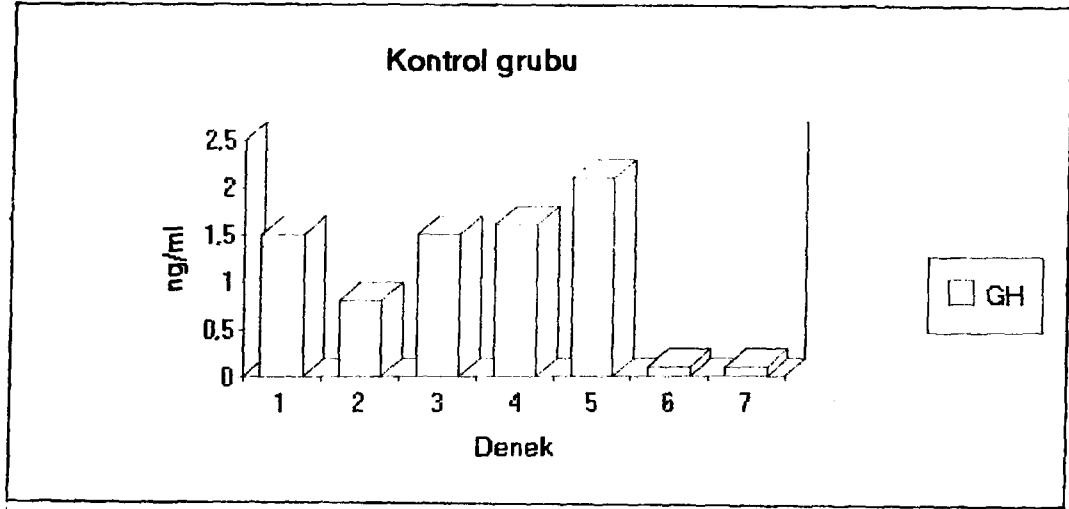
Grafik 5 : Transplantasyon grubu PRL değerleri (ng/ml)



Grafik 6 : Kontrol grubu PRL değerleri (ng/ml)



Grafik 7 : Transplantasyon grubu GH değerleri (ng/ml)



Grafik 8 : Kontrol grubunda GH değerleri (ng/ml)

Elde edilen veriler gruplanarak yorumlandığında ortaya çıkan sonuçlar şunlardır:

Greft böbrek kapsülünde fibrozis, yabancı cisim reaksiyonu ve iltihabi reaksiyon şeklinde bir kapsül reaksiyonuna neden olmaktadır.

Kapsül reaksiyonu kontrol grubunda görülmemiştir. İzogreft kullanıldığı için immünsupresyona gerek görülmedi ancak transplantasyon yapılan 10 denekten 7 tanesinde grefte rastlandı. Diğer üç denekte greft bulunamadı. Dokunun bulunamamasına rağmen kapsülde güçlü reaksiyon gözlenmiştir. Oysa kapsül altına yalnızca SF enjekte edilmiş olan kontrol grubunda kapsülde reaksiyon görülmemiştir. Bu da bize grefte bağlı reaksiyon gelişmiş olduğunu ancak greftin fagosite edilmiş olabileceğini düşündürmüştür. İmplantasyonun başarı oranı % 70 olarak bulunmuştur.

Transplantasyondan 21 gün sonra incelenen hipofiz greftlerinde nekroz görülmedi. Greftin genellikle iyi vaskülarize olduğu ve sinüsoidal yapısının çok iyi geliştiği gözlemlendi. Greft H+E ile incelendiğinde çeşitli hücre tipleri (asidofil, bazofil, kromofob) ayırdedilebildi. Ancak doku yaklaşık olarak $< 1 \text{ mm}^3$ hacminde olduğundan ve immünhistokimyasal inceleme yapılarak spesifik olarak hormon salgılayan hücreler belirleneceğinden doku zıyanını önlemek üzere diğer boyama yöntemleriyle incelenmemiştir.

Transplantasyon yapılan grupta

ortalama PRL değeri 3,04 ng/ml SD: 2.56,

ortalama GH değeri 1,54 ng/ml SD: 0,29,

Kontrol grubunda

ortalama PRL değeri 4,64 ng/ml SD: 1,58

ortalama GH değeri 1,1 ng/ml SD: 0,28 olarak

bulunmuştur.

Kontrol grubunun PRL değerleri ile transplantasyon grubunun PRL değerleri birbiriyle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamsız ($p = 0,19$), GH değerleri birbiriyle karşılaştırıldığında yine fark istatistiksel olarak anlamsız ($p = 0,19$) bulundu.

İmmünohistokimya sonuçlarını derlersek;

- Greftlerden her üç hormon da salgılanabilmektedir.
- Greftin PAP reaksiyonları ile ötopik hipofizin reaksiyonları karşılaştırıldığında hücre yaygınlığının ve boyanma yoğunluğunun her iki grupta birbirine yakın olduğu gözlenmiştir. Oysa kontrol grubunda bu reaksiyonların belirgin olarak daha güçlü olduğu dikkati çekmiştir.
- İmmünohistokimya reaksiyonlarını istatistiksel olarak inceleyebilmek için nümerik skorlarından yararlanılmıştır.

Transplantasyon yapılmış deneklerde ötopik hipofizin PRL reaksiyonu skorları ile greftin PRL reaksiyonu skorları karşılaştırılmış, fark istatistiksel olarak anlamsız ($p = 0,63$) bulunmuştur.

Transplantasyon yapılmış deneklerde ötopik hipofizin GH reaksiyonu skorları ile greftin GH reaksiyonu skorları karşılaştırılmış, fark istatistiksel olarak anlamsız ($p = 0,55$) bulunmuştur.

Transplantasyon yapılmış deneklerde ötopik hipofizin ACTH reaksiyonu skorları ile greftin ACTH reaksiyonu skorları karşılaştırılmış, fark istatistiksel olarak anlamsız ($p = 0,051$) bulunmuştur.

Greftin PRL reaksiyonu skorları kontrol grubunun PRL reaksiyonu skorları ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,0086$).

Greftin GH reaksiyonu skorları kontrol grubunun GH reaksiyonu skorları ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0,0086$) bulundu.

Greftin ACTH reaksiyonu skorları ile kontrol grubunun ACTH reaksiyonu skorları karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamsız ($p = 0,17$) bulundu.

Aynı şekilde transplantasyon grubu deneklerinin ötopik hipofizlerinin PRL, GH ve ACTH reaksiyonu skorları kontrol grubunun PRL, GH ve ACTH reaksiyonu skorları ile teker teker karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak PRL ve GH için anlamlı, ACTH için anlamsız bulundu.

Transplantasyon grubunun hem ötopik hipofiz, hem greft skorları toplanarak kontrol grubunun PRL skoru ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamsız ($p = 0,44$) bulundu.

Aynı şekilde transplantasyon grubunun GH ve ACTH toplam skorları kontrol grubunun GH ve ACTH skorlarıyla teker teker karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (GH için $p = 1$, ACTH için $p = 0,056$).

Transplantasyon grubundaki deneklerin greft ile ötopik hipofiz için PRL, GH ve ACTH skorları toplandığında(35), kontrol grubunun toplam skoruna eşdeğer bir skor(30) elde edilmiştir. İki grup skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur ($p = 0,43$).

Bu sonuçlarımızı skorlar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını gösteren bir tabloda sunduk.

Tablo 9

	<i>PRL</i>	<i>GH</i>	<i>ACTH</i>
ÖH x G	Anlamsız	Anlamsız	Anlamsız
ÖH x K	Anlamlı	Anlamlı	Anlamsız
G x K	Anlamlı	Anlamlı	Anlamsız
G+ÖH x K	Anlamsız	Anlamsız	Anlamsız

Tablo 10 : Kandaki hormon düzeyleri açısından transplantasyon ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	<i>Transplantasyon Grubu</i>	<i>Kontrol Grubu</i>
<i>PRL</i>	Anlamsız	Anlamsız
<i>GH</i>	Anlamsız	Anlamsız

T A R T I Ő M A

Böbrek kapsülü altına hipofiz transplantasyonu 1909 yılından beri hayvanlar üzerinde uygulanan bir deneysel transplantasyon modelidir(6). Bu transplantasyon deneylerinin amacı hipofiz dokusunun fizyolojisinin ayrıntılarını incelemek olduğu kadar bu dokunun ilerde insandan insana nakledilebilmesi için gerekli bilimsel temeli ve modeli oluşturmaktır. Bu nedenle konu ayrıntılarıyla ele alınmalıdır.

Konunun çok yönlülüğü ve deneysel çalışmalarda kullanılan yöntemlerin farklılığı nedeniyle standart bir model üzerinde henüz görüşbirliği sağlanamamıştır. Literatürdeki deneysel transplantasyon modellerinde fetus, yenidoğan, immatür veya erişkin hayvanlardan elde edilen oto, izo ve allogreftler kullanılmış olup alıcılar yenidoğan, immatür veya erişkin olabilmektedir. Verici ve alıcılar erkek ve dişi olabildiği gibi gerek aynı cins arasında, gerekse erkekten dişiye veya dişiden erkeğe transplantasyon yapılmıştır. Transplantasyondan önce greftin in vitro doku kültürünün yapıldığı araştırmalar da bildirilmiştir. Sıçan, kobay, köpek ve tavşan gibi çok çeşitli hayvan türlerinde denenen hipofiz transplantasyonlarında çoğu kere hipofizin bütünü (adenohipofiz, orta lob ve nörohipofiz) kullanılmakla birlikte izole adenohipofiz transplantasyonu yapılan çalışmalar da mevcuttur. Greftin, alıcının ve vericinin bu derece çeşitlilik göstermesi bir yana ayrı bir tartışma konusu da transplantasyon tekniği üzerinde yoğunlaşmaktadır. Tartışmanın odak noktasını da hipofizin anatomik lokalizasyonu-

na uygun olarak hipotalamik etkiye en yakın olduğu hipofizyotrop bölgeye (median eminense) mi yoksa vücudun bir başka yerine mi yapılması gerektiği sorunu oluşturmaktadır.

Genel bilgilerde kısaca sözü edilen literatürdeki çalışmalarda hipofizin ektopik olarak ciltaltı, böbrek kapsülü, gözün ön kamarası gibi birçok bölgeye transplante edilebildiği, ayrıca bazı araştırmalarda hipofizektomi yapılırken bazen de hipofizektomi yapılmaksızın greftlemenin gerçekleştirildiği kimi araştırmalarda tek, kimilerinde ise mültipl greft kullanıldığı görölmektedir. Transplantasyon sonrası takip süreleri de farklılıklar göstermektedir.

Transplantasyon modellerindeki bu denli farklılıkların yanısıra incelenen parametrelerdeki çeşitlilik ve konunun karmaşıklığını bir kez daha belirtmekte ve henüz birçok sorunun yanıtlanamamış olmasını açıklamaktadır.

Literatürdeki araştırmalar ayrı ayrı gözden geçirildiğinde uyardığı izlenim ana hatlarıyla hipofiz dokusunun nakledilebilir bir doku olduğu ve bu dokunun ektopik lokalizasyonda da canlı kalabildiği ve hormon salgılayabildiği şeklinde idi ancak hormon salgı fonksiyonunu ne derece yerine getirdiği tartışmalıydı. Bazı yazarlar PRL dışında anlamlı bir hormon salgısının olamayacağı görüşünde olup bunlar hipofizin anatomik olarak hipotalamik bölgeden uzakta kaldığında uyarılamayacağını ve bu nedenle hormon salgılayamayacağını; PRL salgısının devamının, hatta artmış olmasının ise laktotropların PIF etkisinden uzakta kalmasına bağlanabileceğini savunmaktadırlar. Oysa ektopik transplantasyon deneylerinde bütün adenohipofiz hormonlarının salgılanabildiği ancak bu salgının miktarının değişken olduğu görölmüştür. Örnek vermek gerekirse böbrek kapsülü altına implante edilmiş 4 adet hipofizden normale oranla 10 kat fazla PRL salgılandığı, bunun ötopik hipofizin PRL salgısını baskıladığı Cramer(8) ve Adler(2) tarafından ortaya konmuş, daha sonra greft sayısı arttırılarak hiperprolaktinemi modeli oluşturulmuştur. Bu model hiperprolaktineminin etkilerinin araştırılması ve deneysel meme tümörü oluşturulması amacıyla kullanılır hale gelmiştir(2,22).

GH salgısında da benzerlik söz konusudur. Ektopik hipofizden normale oranla az miktarda da olsa GH salgılanmaktadır(2,29,38,41) ve bu salgı greft sayısının artması ile logaritmik olarak artmaktadır(22). Porter, reverse hemolytic plaque assay yöntemini(30) kullanarak ektopik GH salgılayan hücrelerin ötopik GH salgılayan hücreleri baskıladığını göstermiştir(41).

Konu ACTH açısından ele alındığında hipofizektomi yapılmış deneklerde ektopik greftten bazal düzeyde ACTH salgılandığı(2,50), bu salgının stresle arttığı dikkati çekmektedir(23). Ayrıca Sirett çalışmasında ACTH üzerine CRF'in etkisini araştırmak amacıyla hipofizektomi+ greftlemeden sonra bir grup hayvanda hipotalamik bölgeyi de çıkarmış, bu durumda ektopik ACTH salgısının azaldığını gözlemlemiştir(50). Bu bulgusuna dayanarak ektopik greftin hipotalamik kontrol altında olduğu iddiasını ortaya koymuştur.

Ektopik greftten az miktarda TSH salgılandığı da belirlenmiştir(2,23,35).

1959 yılında Everett(15) daha sonra Gittes'in çalışması(22) ile destek kazanan araştırmasında böbrek kapsülü altına greft konulmuş sıçanlarda normal LH salgısı olduğunu bildirmiştir. Goldberg intraoküler tek greftle salgılanan FSH düzeyini düşük bulmuş(23), buna karşın Gittes adale içine 10 adet greft yerleştirmek suretiyle FSH salgısının normal olduğunu bildirmiştir(22).

Bütün bu çalışmaların ortaya çıkardığı sonuç miktarının yeterli olup olmadığı tartışılmakla birlikte ektopik greftten tüm adenohipofiz hormonlarının salgısının mümkün olduğudur. Hormon miktarının da greft sayısının çoğaltılmasıyla ve T4, katekolamin prekürsörleri gibi maddelerin verilmesiyle arttırılabildiği görülmüştür(18,36).

Transplante edilen yerden bağımsız olarak transplantasyon işleminin kendisinin hem ötopik, hem ektopik lokalizasyonda 1 haftada düzeldiğini N.Winer'in çalışmasından biliyoruz(39). Bu çalışma aynı zamanda ektopik transplantasyonda hipofizin hormon salgılama fonksiyonunu yapmadığını iddia eden yazarların dayandıkları temel araştırmadır. Hipofizin bazofil hücrelerinin ektopik lokalizasyonda kaybolarak median eminense retransplantasyonda yeniden ortaya çıktıklarının gösterilmesiyle, hipofiz hücrelerinin % 14'üne dayanarak hipofizin bütününe ektopik lokalizasyonda fonksiyonunu tam olarak yapamayacağını iddia etmek kanımızca uygun değildir. Median eminense transplantasyonun hormonal fonksiyon açısından daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir(3,15,16,58). Buna karşılık hayvan modelinde median eminense transplantasyonu gerçekleştirmek için stereotaksi cihazına ihtiyaç olduğu gibi greftin median eminensin 1 mm bile dışına sapması durumunda işlem amacına ulaşamayacaktır(18,36). Gerek cerrahi tekniğin güçlüğü gerekse bölgenin diğer ektopik bölgelere oranla riskli olduğu gözününe alındığında ektopik transplantasyon modelini geliştirmenin daha kolay ve emniyetli olduğu görüşü değer kazanmaktadır.

Deneyisel çalışmamızda ektopik transplantasyonda greftle hipofiz arasındaki ilişkiyi ve greftin adenohipofiz hormonlarından PRL, GH ve ACTH'ı salgılayıp salgılamadığını immünohistokimya yönteminde yararlanarak spesifik olarak doku düzeyinde inceledik.

Çalışmamız süresince (1 ay süreyle) greft literatürde olduğu gibi canlılığını ve sinüsoidal yapısını korumuştur. Hücre çeşitliliği görülmekle birlikte bu hücreler immünohistokimyasal yöntemle incelendiğinden H+E dışında özel boyama yöntemlerine gerek görülmemiştir. Transplantasyon bölgesinde Everett'in bildirdiği nekroza rastlamamızda grefti 1 ay sonra incelemiş olmamızın etkisinin olabileceği düşünülmüştür(15).

Transplantasyon yapılan grupla kontrol grubunun serum PRL değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir; Dolayısıyla literatürde bildirilen hiperprolaktinemi çalışmamızda saptanmamıştır. Bunun nedenini sorguladığımızda kullandığımız greftin fetus grefti olması dolayısıyla PRL salgısının erişkine oranla düşük olması, ayrıca iki adet greftle sınırlı kalmamıza bağlı olarak salgılanan PRL miktarının düşük olması gibi birkaç faktörün birden etkili olabileceğini düşündürmektedir. İmmünohistokimyasal reaksiyonlar gözönüne alındığında transplantasyon grubunun ötopik hipofizinin PRL skoru kontrol grubunun PRL skorundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşüktür. Serum PRL düzeyinin normal olmasına karşılık ötopik hipofizin PRL reaksiyonunda görülen bu azalma bize ötopik hipofizin baskılanmış olduğunu düşündürmüştür. Çalışmamızda hipofizektomi yapmadığımızdan serum hormon değeri greft + ötopik hipofizden salgılanan hormonların toplamını yansıtmaktadır. Bu nedenle greftin PRL ve GH salgılarını kantitatif olarak belirlememiz mümkün olamamıştır. Greft ve ötopik hipofizin PRL açısından immünohistokimyasal skorları birbirine göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediğinden kalitatif olarak greft ve ötopik hipofizin eşit oranda PRL salgıladığı kabul edilmiştir. Kullandığımız fetus hipofizinin yaklaşık 1 mm³ normal erişkin dişi hipofizinin ise yaklaşık 5 mm³ olduğu(27) ayrıntısının da vurgulanması gerektiği kanısındayız. Dokunun hacmiyle ve greftin sayısıyla hormon salgısının doğru orantılı olduğu düşünülürse(22) kullandığımız fetus hipofizinin normal dokuya oranla kalitatif olarak eşit salgı yapmış olsa da kantitatif olarak kana daha az hormon salgılamış olabilir.

Sonuçları GH açısından ele aldığımızda da benzer bir durumla karşılaştırmıştır; Şöyle ki ötopik hipofiz, greft ve kontrol grubu GH immünohistokimyasal skorları birbirleriyle karşılaştırıldığında ötopik hipofiz ile greft arasında anlamlı fark görülmemekle birlikte hem greft, hem ötopik hipofiz kontrol grubundan daha az reaksiyon vermişler, sonuçta her ikisinin skorları toplanarak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aradaki fark ortadan kalkmıştır. Bu sonuçlara dayanarak greft ile ötopik hipofizinin toplam GH salgılarının intakt, normal bir hipofizin GH salgısına eşdeğer olduğu yorumuna varıldı. Her iki grubun serum GH düzeyleri arasında istatis-

tiksel açıdan anlamlı bir fark olmaması da yorumumuzu desteklemektedir. Diğer bir deyişle ötopik hipofizin transplantasyondan sonra GH açısından da baskılanmış olduğu görülmüştür. Bu sonuç literatür ışığında değerlendirildiğinde Porter'in bir başka yöntem kullanarak elde ettiği sonucu desteklemektedir(30,44).

ACTH hormonu ele alındığında ötopik hipofiz ile greftin immünohistokimyasal reaksiyonları birbirinden farklı değildir, yani greft ve ötopik hipofizin salgıları kalitatif olarak birbirine eşittir.

Sonuçlara topluca göz atarsak: Greftten her üç adenohipofiz hormonunun da salgılanmış ve greftin ötopik hipofizi baskılamış olduğu ortaya çıkmıştır. Daha açık bir ifadeyle, hipofiz greftinin, ektopik lokalizasyonuna rağmen hipotalamus ile kan yoluyla iki yönlü bağlantısının kurulduğu ve ektopik transplantasyonun transplante edilen hipofiz hücrelerinin işlevini olumsuz yönde etkilemediği belirlenmiştir.

Transplantasyon tekniği açısından fetus hipofizi kullanmamızın nedeni literatürde sık kullanılmış olması, immün reaksiyona daha az neden olduğunun ve daha iyi diferansiye olma yeteneğinin bulunduğu iddia edilmesidir(3). Ektopik transplantasyon yeri olarak böbrek kapsülünün tercih edilmiş olmasının nedeni ise uygulama kolaylığı, vücutta immüniteden korunmuş yerlerden biri olduğunun iddia edilmesi ve literatürde en sık kullanılan ektopik lokalizasyon olmasıdır.

Çalışmamızda greft implante edilen 10 denekten 3'ünde belirgin olarak kapsül reaksiyonu olmasına rağmen greftin izine rastlanmamıştır. Kapsül reaksiyonunun kontrol grubunda görülmemiş olması reaksiyonun greftle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Greftin izine rastlanmamış olması fagositoza bağlı olabilir. Gittes de izogreft kullandığı olgulardan birkaçında greftin izine rastlayamadığını bildirmiştir(22).

Ö Z E T

Birçok organ transplantasyonun başarıyla gerçekleştirilebildiği günümüzde hipofiz transplantasyonu hala hayvan deneyi aşamasında olup birçok yönüyle araştırılmaya açıktır.

Bu deneysel araştırmada böbrek kapsülü altına hipofiz dokusu transplantasyonu yönteminin sorgulanması amacıyla sıçanlarda fetal hipofiz transplantasyonu yapılmıştır. Transplantasyon işleminden bir ay sonra sakrifiye edilen deney hayvanlarında greftin viabilitesi, fonksiyonları ve ötopik hipofiz üzerine etkileri immünohistokimya ve radioimmunoassay (RIA) yöntemleriyle araştırılmış, sonuçlar literatür ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

Çalışmada elde edilen bilgiler yorumlanıp, istatistiksel analizleri yapıldığında, böbrek kapsülü altına fetal hipofiz transplantasyonu yönteminin greftin gerek viabilitesi gerekse fonksiyonelliği açısından başarılı bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır. Hipofiz dokusu normal anatomik lokalizasyonu dışında da kan yoluyla gelen hipofizyotrop hormonlar aracılığıyla hipotalamusla ilişkisini sürdürebilmekte ve kana salgıladığı hormonlarla hipotalamusa feed-back etkisi yapabilmektedir.

TE F

KAYNAKLAR

- 1- ADAMS C.W.M., SWETTENHAM K.V.: The Histochemical Identification of two Types of Basophil cell in the Normal Human Adenohypophysis. *Journal of Pathology and Bacteriology* 75:95-103, 1958.
- 2- ADLER R.A. The anterior pituitary-grafted rat: A valid model of chronic hyperprolactinemia *Endocrine Reviews* 7(3):302-313, 1986.
- 3- AKALAN N. PAMİR M.N., BENLİ K., ERBENGİ A., ERBENGİ T. Fetal pituitary transplants into the hypothalamic area of hypophysectomized rats *Surg Neurol* 30:342-349, 1988.
- 4- AMOS B., SEIGLER H.F. Allograft destruction, immune mechanisms and transplantation antigens **DAVIS-CHRISTOPHER TEXTBOOK OF SURGERY** ed. D.C. Sabiston Jr. da W.B.Saunders company Philadelphia 1981.
- 5- BURGER H.G., PATEL Y.C. Thyrotrophin releasing hormone-TSH *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 6(1):83-100, 1977.
- 6- CHEN Z.P., HUI G.Z., DU Z.W. An experimental study of pituitary transplantation *Transplantation* 50(3):513-515, 1990.

- 7- COOKE P., RUSSELL S.M., NICOLL C.S. A transplant system for studying hormonal control of growth of fetal rat tissues: Effects of hypophysectomy, growth hormone, prolactin, and thyroxine *Endocrinology* 112 (3):806-812, 1983.
- 8- CRAMER O.M., PARKER C.R., PORTER J.C. Secretion of dopamine into hypophysial portal blood by rats bearing Prolactin-secreting tumors or ectopic pituitary glands *Endocrinology* 105(3):636-640, 1979.
- 9- CROSBY E.C., HUMPHREY T., LAUER E.W. Correlative anatomy of the CNS. The MacMillan Company.
- 10- DAUGHADAY, W. H. Hormonal regulation of growth by somatomedin and other tissue growth factors. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 6(1):117-136, 1977.
- 11- DIAMOND M.C. The effect of hypophysectomy, removal of the posterior pituitary, adrenalectomy and dehydration on the antidiuretic activity of the rat hypothalamic-neurohypophyseal system. *Endocrinology* 58:461-470, 1955.
- 12- DONIACH I. Histopathology of the anterior pituitary. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 6(1):29, 1977.
- 13- ERZIN C., MURRAY S. The Cells of the human Hypophysis in pregnant, Thyroid Disease and Adrenal cortical Disorders. *Cytologie de l'adenohypophyse de. BENOÎT J., DALAGE C: 183-201, Paris. Editions du Centre National des Recherches scientifiques.*
- 14- ESQUIFINO A.I., AGRASAL C., STEGER R. *ve ark.* Catecholaminergic control of plasma growth hormone and thyrotropin levels in hypophysectomised rats bearing pituitary transplants. *Life Sciences* 41:1043-1050, 1987.

- 15- EVERETT J.W. Functional corpora lutea maintained for months by autografts of rat hypophyses *Endocrinology* 58:786-796, 1956.
- 16- EVERETT J.W. A footnote to pituitary transplantation research *Endocrinology* 129(6):2811, 1991.
- 17- FALCONI G., ROSSI L.G. Transauricular Hypophysectomy in Rats and Mice *Endocrinology* 74:301-303, 1964.
- 18- FLAMENT - DURAND J. Observations on Pituitary Transplants Into the Hypothalamus of the Rat *Endocrinology* 77:446-454 1965.
- 19- FRANCHIMONT P. Pituitary gonadotrophins *Clinics in Endocrinology and metabolism* 6(1):101-116, 1977.
- 20- FRANCHIMONT P. Pituitary gonadotrophins *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 6(1):101-116, 1977.
- 20- GAY V.L. A Stereotaxic Approach to Transauricular Hypophysectomy in the Rat *Endocrinology* 81:1177-1179, 1967.
- 21- GERMAIN D.L., ADLER R.A., GALTON V.A. Thyroxine 5-Deiodinase Activity in Anterior Pituitary Glands Transplanted under the Renal Capsule in the Rat *Endocrinology* 117(1):55-63, 1985.
- 22- GITTES R.F., KASTIN A.J. Effects of Increasing Numbers of Pituitary Transplants in Hypophysectomized Rats *Endocrinology* 78:1023-1031, 1966.
- 23- GOLDBERG R.C., KNOBIL E. Structure and Function of Intraocular Hypophyseal Grafts in the Hypophysectomized Male Rat *Endocrinology* 61:742-752, 1957.

- 24- GREER M.A., MATSUDA K., STOTT A.K. Maintenance of the Ability of Rat Pituitary Homotransplants To Secrete TSH by Transplantation Under the Hypothalamic Median Eminence *Endocrinology* 78:389-395, 1966.
- 26- HALASZ B., LAJOS P., UHLARIK S., TIMA L., Further Studies on the Hormone Secretion of the Anterior Pituitary Transplanted Into the Hypophysiotrophic Area of the Rat Hypothalamus *Endocrinology* 77:343-355, 1965.
- 26- HARRIS G.W., JACOBSON D. Functional Grafts of the Anterior Pituitary Gland *Proc. Roy. Soc. (Biol)* 139:263-275, 1952.
- 27- HEBEL R., STROMBER M.W. "Anatomy of the Laboratory rat", The Williams & Wilkins Comp., Baltimore.
- 28- HERLANT H. Etude Critique de deux Techniques Nouvelles Destinées a Mettre en Evidence les Différentes Catégories Cellulaires Présentes dans la Glande Pituitaire. *Bulletin de Microscopie Appliquée*. 10:27-44, 1960.
- 29- HERTZ, R. Growth in the Hypophysectomized Rat Sustained by Pituitary Grafts *Endocrinology* 65:926-931, 1959.
- 30- HOFLAND L.J., VAN KOETSVELD P.M., VELKENIERS B., HOOGHEPETERS E.L., LAMBERTS S.W.J. Heterogeneity of Human Pituitary Tumors: Reverse Hemolytic Plaque Assay *Excerpta Medica, International Congress Series, No.864:277-283*, 1989.
- 31- KIRPATOVSKII I.D., ZHANYBEKOV D.E., Anatomical Basis For Vascular-pedicle Transplantation of the Hypothalamo-hypophyseal Complex *Arkh-Anat-Gistol-Embriol* 93(9):43-52, 1987.

- 32- KNIGGE K.M. Pituitary Ocular Graft Function in the Rat, with a Comparison of the Qualitative Nature of TSH from Normal Pituitaries and Ocular Grafts *Endocrinology* 68:101-113, 1961.
- 33- LECLERCQ T.A., GRISOLI F. Arterial Blood Supply of the normal human pituitary gland-An Anatomical Study *J Neurosurg* 58:678-681, 1983.
- 34- LEVEQUE T.F. The endocrine hypothalamus: An historical review. *Can.J.Neurolgical Science* 1:24-28, 1977.
- 35- MARTINI L., DE POLI A., PECILE A., SAITO S., TANI F. Functional and Morphological Observations on the Rat Pituitary Grafted Into the Anterior Chamber of the Eye *J.Endocrin* 19:164-173, 1959.
- 36- MATSUDA K., DUYCK C., GREER M.A. Restoration of the Ability of Rat Pituitary Homotransplants To Secrete ACTH if Placed Under the Hypothalamic Median Eminence *Endocrinology* 74:939-943, 1964.
- 37- McCONNELL E.M.: The Arterial Blood Supply of the Human Hypophysis Cerebri. *Anat Rec* 115:175-201, 1953.
- 38- MEITES J., KRAGT C.L. Effects of a Pituitary homotransplant and Thyroxine on Body and Mammary Growth in Immature Hypophysectomized Rats *Endocrinology* 75:565-570, 1964.
- 39- NIKITOVITCH-WINER M., EVERETT J.W. Histocytologic Changes in Grafts of Rat Pituitary on the Kidney and upon Replantation Under the Diencephalon *Endocrinology* 65:357-368, 1959.
- 40, PAGE R.B. Hypothalamic control of anterior pituitary function. *Neurosurgery Vol.I'de Wilkins R.H., Regnachary SS. (eds.) Mc Graw-Hill Book company USA:791-804, 1985.*

- 41- PENG M.T., PI W.P., WU C. Growth Hormone Secretion by Pituitary Grafts Under the Median Eminence or Renal Capsule Endocrinology 85:360-365, 1969.
- 42- PEARSE A.G.E., Van NOORDEN S.: The Functional Studies of the Adenohypophysis. The Canadian Medical Association 88:462-471, 1963).
- 43- POPA G.T., FIELDING U. A Portal Circulation from the Pituitary to the Portal Region. J. Anat 65:88-91, 1930.
- 44- PORTER T.E., CHEN T.T., FRAWLEY L.S. Pituitaries Transplated under the Renal Capsule Contain Functional Growth Hormone (GH) Secretors and Suppress GH and Prolactin Release from Individual Eutopic Pituitary Cells Endocrinology 125:3059-3067, 1989.
- 45- REİFFERSCHEİD M., WELLER S. "Chirurgie" George Thieme Verlag 1981 Stuttgart, Çev: Düren E. 'Cerrahi' Sermet Arkadaş Matb. 1984 Kırklareli s.222-228.
- 46- RHOTON A.L. Jr. Microsurgical anatomy of the sellar region Neurosurgery Vol. I'de Wilkins R.H., Rengachary S.S. Mc Graw-Hill Book Company USA: 811-821, 1985.
- 47- SALVATIÈRA O.Jr. BELZER F.O., FEDUSTA, N.J. Organ transplantation 'Current surgical diagnosis and treatment' Ed: Dunphy J.E., Way L.W. Lange Med. Publ. 1981 California s: 1071-1077.
- 48- SANDOW J., Location of hypothalamic control centers and nature of regulatory hormones Clinics in Endocrinology and Metabolism 6(1):155-166, 1977.

- 49- SMITH P.E. Postponed homotransplants of the hypophysis into the Region of the Median Eminence in Hypophysectomized Male Rats *Endocrinology* 68:130-143, 1961.
- 50- SIRETT N.E., KENDALL J. W. Hypothalamic Control of ACTH Release from Ectopic Pituitary Glands *Endocrinology* 85:784-788, 1969.
- 51- STADNIKOV AA. Changes in Cells of the Adenohypophysis after its Simultaneous Implantation with Various Hypothalamic Nuclei *Arkh-Anat-Histol-Embriol* 97(10):63-70, 1989.
- 52- STANFIELD J.P.: The Blood Supply of the Human Pituitary Gland. *J. Anat* 94:257-273, 1960.
- 53- STICKEL D.L., SEIGLER H.F. Historical aspects, Transplantation; DAVIS-CHRISTOPHER Textbook of Surgery de D.C.Sabiston Jr. (Ed.) W.B.Saunders Company Philadelphia 452-458, 1981.
- 54- THORNER M.O. Prolactin. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 6(1):201-222, 1977.
- 55- TINDALL G.T. BARROW D.L., MARTIN J.B. Disorders of the pituitary. The C.V. Mosby Company USA, 1986.
- 56- TRIPATHI Y., MUKHOPADHYAY A.K. Acid Phosphatase Activity and Fresh Tissue Weights of Accessory Sex Organs in Adult Male Rats Following Pituitary Transplantation *Indian-J-Physiol-Pharmacol* 32(4):271-277, 1988.
- 57- TULIPAN N.B., HUANG S., ALLEN G.S. Pituitary Transplantation: Cyclosporine Enables Transplantation across a Minor Histocompatibility Barrier *Neurosurgery* 18:316-320, 1986.

- 58- TULIPAN N.B., ZACUR H.A., ALLEN G.S. Pituitary Transplantation: Part 1 Successful Reconstruction of Pituitary-dependent Hormone Levels *Neurosurgery* 16:331-335, 1985.
- 59- UDESCHINI G., COCCHI D., PANERAI A.E., GIL-AD, I., ROSSI, G.L., CHIODINI, P.G., LUZZIA, A., MULLER, E.E. Stimulation of Growth Hormone Release by Thyrotropin-Releasing Hormone in the Hypophysectomized Rat Bearing an Ectopic Pituitary *Endocrinology* 98:807-814, 1976.
- 60- VAN GILDER J.C. The Hypothalamic Anterior Pituitary Relationships and Their Tumors *Surg. Neurol.* 30:187-196, 1988.
- 61- VILLANUA M.A., TRESGUERRES A.F., ESQUIFINO A.I. Effect of Pituitary Graft-induced Hyperprolactinemia on Adrenal Circadian Rhythmicity *Chronobiology International* 5(4):337-343, 1988.
- 62- XUERE B G.P., PRICHARD M.M.L., DANIEL, P.M. The Hypophysial portal System of Vessels in Man *Q.J. Exp. Physiol* 39:219-230, 1954.
- 63- XUERE B G.P. PRICHARD M.M.L., DANIEL, P.M.: The arterial supply and venous drainage of the Human Hypophysis Cerebri. *Q.J. Exp Physiol* 39:199-217, 1954.
- 64- WISLOCKI G.B: Further Observations on the Blood Supply of the Hypophysis Cerebri of the Rhesus in Monkey. *Anat Rec* 72:137-150, 1938.
- 65- ZERVAS N.T. Endocrine Diagnosis in Neurosurgery *Neurosurgery Vol I* de WILKINS R.H., RENGACHARY S.S. McGraw-Hill Book Company USA: 843-851, 1985.

Bu tez konusu Prof.Dr.Ertuğrul Sayın tarafından yönetilmiş ve Nöroşirürji Anabilim Dalı Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. RIA çalışmaları Nükleer Tıp A.D. Endokrin Laboratuvarında, patolojik araştırmaları Patoloji A.D.'nda yapılmış, immünohistokimyasal inceleme için gerekli olan kit Bıçakçılar Firması tarafından sağlanmıştır.